CUVINT ÎNAINTE

Cu excepţia fizicii nucleare, nici una din ştiinţele acestui secol n-a generat, poate, discuţii mai contradictorii, temeri mai profunde sau valuri de entuziasm mai mari decît genetica.

S-a născut odată cu zorii acestui secol, din nevoile acute ale agriculturii şi zootehniei. Dar atunci cînd încă nu-şi găsise locul printre

ştiinţe, cînd, de fapt, ştia doar că ereditatea se supune unor legi, era convinsă că va cuceri universul ereditar şi apoi va schimba lumea biologică. Era o simplă presupunere în care credeau doar cîţiva entuziaşti. Printre ei era şi W. Bateson, unul dintre marii creatori ai începutului. El era convins că nici una dintre ştiinţele cunoscute nu va modela mai puternic destinul fiinţelor vii declt genetica. Afirmaţia lui reflecta încrederea într-o ştiinţă care avea să revoluţioneze întregul sistem de concepte biologice, care avea să arunce noi lumini asupra tulburătoarelor probleme ale propriei noastre existenţe, care avea să dea noi dimensiuni celei mai complexe dintre întrebările pe care şi le-a pus vreodată gîndirea umană : naşterea şi aventura primei celule (Maximilian, 1971) [1]. Ce poate fi mai emoţionant decît ideea că omul a apărut întîmplător într-un colţ pierdut al universului, dar a fost capabil să edifice o civilizaţie remarcabilă, că a început explorarea sistemului nostru solar !

Şi iată genetica aproape de momentul în care a încetat să mai fie o promisiune. In acest moment îşi asumă noi responsabilităţi. Acum numai cîteva decenii singura sarcină a omului de ştiinţă era să caute adevărul. Odată cu aceasta, responsabilitatea lui înceta, după cum spunea Karl Popper (1975) [1] : „Maxwell nu şi-a făcut vreodată probleme din eventuala aplicare a ecuaţiilor lui şi, pe cit se pare, nici măcar Heinrich Hertz nu şi-a bătut capul cu privire la eventuala utilizare abuzivă a undelor hertziene. Aceste vremuri aparţin însă trecutului. Astăzi poate deveni ştiinţă aplicată nu numai orice ştiinţă pură a naturii, ci în genere, orice fel de ştiinţă, de la logică la preistorie. In ce priveşte ştiinţele aplicate ale naturii, problema răspunderii morale nu este nouău. Pînă la începutul acestui deceniu genetica mai era încă o promisiune, poate cea mai fascinantă dintre toate promisiunile ştiinţei, o promisiune care intra adine în domeniul mobil al fantasticului. Cu toate acestea era o certitudine că, mai devreme sau mai tîrziu, vom controla ereditatea.

în numai cîţiva ani, o serie .uluitoare de descoperiri au făcut inteligibil universul genetic. Elucidarea structurii cromozomilor genei/ înţelegerea întregului complex de fenomene care asigură sinteza proteinelor şi sinteza primelor gene au deschis drumul „ingineriei geneticeuna dintre cele mai fabuloase performanţe ale acesttâ secol. în laboratoare au apărut himere, organisme care poartă genele unei specii îndepărtate filogenetic, iar la orizont se profilează dirijarea eredităţii propriei noastre specii şi nu numai a ei, firește. începe o nouă „aventură" a geneticii, o aventură care poate da noi sensuri

1 *Maximilian, C., Biologia contemporană — concepţii şi căutări, în „Forum", 1971, 3, 86.*

evoluţiei. începe poate, de fapt, un nou şi mare capitol în istoria civilizaţiei noastre.

Se apropie clipa în care genetica va putea transforma lumea. Este o responsabilitate imensă. O va duce ea singură sau va prefera, din prudenţă, să împartă responsabilitatea sau, cine ştie, să nu-şi asume nici un fel de responsabilitate ? Nu va fi oare mai bine să expună lumii posibilităţile ei şi ea să rămînă o simplă executantă ? întrebările sîni mai vechi, iar răspunsurile diverse. Nici unul nu pare satisfăcător. Ţelurile lumii noastre sînt prea numeroase şi prea polimorfe pentru a găsi o singură soluţie.

Numeroşi geneticieni de pretutindeni, dar nu numai ei, s-au aplecat asupra impactului etic, social şi politic al noii biologii. Scriitorul A. Toffler (1973) încerca să sumarizeze cîteva dintre cele mai diferite întrebări pe care le ridică progresele geneticii. „Cine va trăi şi cine va muri ? Ce este omul ? Cine va controla cercetările din acest domeniu ? Cum vor fi aplicate noile descoperiri ? Oare nu vom dez-lănţui grozăvii faţă de care oamenii sînt complet nepregătiţi ? Avem nevoie de răspunsuri imediate" [1]. Altfel — ca să-l citez din nou pe Toffler — „va începe să bată ceasul pentru o nouă Hiroshimă biologică

Teama lui — şi nu numai a lui — este exagerată. Cert însă, a venit momentul să se analizeze lucid drumurile pe care se va angaja genetica în anii următori (nu în deceniile următoare).

Vrem să credem însă că genetica nu va fi niciodată alt- ceva decît un mijloc de a demonstra că aparţinem unei specii inteligente, că prin ea vom materializa cele mai generoase dintre speranţele noastre, că prin ea vom soluţiona o mare parte dintre problemele pe care ni le-am creat singuri — prin ignoranţă sau rea-credinţă. Genetica trebuie să fie puntea între speranţele şi temerile noastre ale tuturora, pentru că este o operă a noastră, a tuturora.

Genetica este o creaţie a biologilor de pretutindeni. Cu mulţi ani în urmă, J. Rostand vorbea despre „extraordinara diversitate a acestor oameni, care au construit biologia. Sînt — spunea el — diferiţi prin naţionalitate, rasă, formaţie, temperament, convingeri, mod de gîndire, metodă de lucru. Există profesionişti şi amatori, erudiţi şi autodidacţi... Unul merge cu un pas regulat şi metodic, altul face salturi bruşte. Unul nu-şi permite şi nu spune nimic dacă nu poate aduce în acelaşi timp şi dovada, altul crede că tăcerea nu serveşte la nimic şi se aventurează, propunîndu-şi propriile lui visuri. Unul demonstrează, altul imaginează. Unul s-a servit de ceea ce ştie, altul a avut şansa de a ignora ceea ce l-ar fi împiedicat să ghicească

corect..." [2]. Dar toţi au fost animaţi de marea dorinţă de /

[1] Toffler, A., ***Şocul viitorului,*** Edit. politică, Bucureşti, 1973, p. 209.

[2] Rostand, J., ***Esquisse d'une histoire de la biologie,*** NRF-Idées, Paris, 1945, p. 233—234.

a fi utili lumii lor şi toţi vor milita — să sperăm — pentru o lume mai bună. Şi genetica a devenit un factor militant. Biochimistul R. Eilliams crede că multe conflicte umane vor dispare în momentul în care vom înţelege că sîntem diferiţi, deoarece avem structuri genetice deosebite, că fie- care dintre noi este ceea ce este şi nu poate fi altceva.

Dar nu trebuie să uităm că noi nu sîntem numai produsul eredităţii, ci şi al condiţiilor de mediu. Pentru a ilustra această afirmaţie voi da un singur exemplu. Se pare că media de viaţă a speciei noastre este de aproximativ 120 de ani. O ating puţini, dar este aproape sigur că o vor atinge din ce în ce mai mulţi. Cert este că ameliorarea condiţiilor social-economice a prelungit spectaculos media de viaţă. La noi în ţară ea era de aproximativ 42 de ani în jurul anilor 1940. Acum este de 70 de ani. Se conturează astfel unul dintre marile adevăruri ale geneticii — ereditatea nu determină, ci condiţionează.

Dintre toate domeniile geneticii, cea mai fascinantă, prin ceea ce a şi realizat, dar mai ales prin ceea ce va face, este genetica umană. Şi tot ea este şi cea mai încărcată de responsabilităţi.

De aceea ne-am oprit în mod deosebit asupra ei. l-am urmărit drumurile şi am încercat să-i deslușiră perspectivele. „Aventura geneticii" reflectă speranţa că această ramură ştiinţifică va rămîne întotdeauna o cale de a da sensuri ' noi vieţii, apropiate de ceea ce am vrea să fie. Poate mai mult, un mijloc de a înţelege că sîntem o parte a „experienţei evolutive" şi, ca atare, toţi avem un „destin" biologic comun.

Am ales, din multitudinea preocupărilor ei, pe cele care vor schimba sau ar putea schimba evoluţia noastră. Am ridicat întrebări şi am căutat răspunsuri, aşa cum se conturează acum. Uneori am renunţat la răspunsuri. Pentru că nu le avem sau pentru că cele pe care le întrezărim nu sînt cele pe care le vrem.

Volumul de faţă rămîne expresia unui moment din istoria geneticii, a unui moment de răspîntie încărcat de speranţe şi de îndoieli. Nu ne îndoim însă că genetica nu este doar dovada geniului uman, ci şi a înţelepciunii lui.

CAPITOLUL I

DRUMURILE GENETICII UMANE

Nimic nu este mai fascinant decît înţelegerea noastră ca indivizi şi ca specie, înţelegerea noastră ca evenimente biologice unice, ca stăpîni de o clipă ai tumultuoasei scene a evoluţiei. Şi noi, ca şi nenumăratele generaţii care s-au

perindat înaintea noastră, şi noi, ca şi cei care vor veni, ne punem acele „mari întrebări" : de unde venim, de ce sintern aşa cum sîntem, dacă vom rămîne întotdeauna simpli martori ai destinului nostru biologic sau dacă nu cumva, descifrînd jocul subtil al factorilor care ne-au generat, nu vom depăşi circumstanţele pentru a deveni stăpînii propriei noastre evoluţii ? Găsirea răspunsurilor presupune un imens consum de imaginaţie şi perseverenţă, căutarea permanentă a unor drumuri noi, a unor concepte inedite, aplicarea unor mijloace de investigaţie mereu mai complexe.

Le vom găsi, fără îndoială ; de fapt am început să pătrundem adînc în universul ereditar, în acest fabulos laborator unJde se realizează tot ceea ce înseamnă individualitate. Şi aproape tot ceea ce ştim despre noi este opera uneia dintre cele mai fecunde achiziţii ale secolului nostru — *genetica.*

Genetica şi-a propus să studieze marea necunoscută a începutului, geneza primei celule şi drumul ei spre om. N-am spus că genetica vrea să înţeleagă viaţa, pentru că ne întrebăm mereu : există oare viaţă ? ^Odinioară, în secolele al XVIII-lea şi al XIX-lea, existera vieţii părea un truism. Singura dificultate era găsirea unei definiţii adecvate. Fiziologul francez M. F. X. Bichat a spus că „viaţa este ansamblul funcţiunilor care rezistă morţii". La rîndul lui, C. Bernard susţinea că „viaţa înseamnă creaţie". P. A. Béclard aduce o definiţie la fel de lapidară : „Viaţa este organizarea în acţiune". Mult mai tîrziu, pe la mijlocul secolului nostru, E. Rostand sublinia că „fenomenul vieţii este legat de un anumit aranjament structural, de un mod de organizare extrem de complex al materiei : cînd această organizare, cînd acest aranjament sînt realizate, atunci se manifestă proprietăţile pe care le numim viaţă". In „Micul dicţionar filosofic" (Bucureşti, 1973), întâlnim următoarea definiţie a vieţii : „formă superioară de mişcare a materiei (sau mişcare biologică), aşezată, în ierarhia formelor de mişcare, după mişcarea chimică şi apărută evolutiv pe baza existenţei macromoleculelor proteice şi de acizi nucleici", iar „însuşirile fundamentale care o definesc sînt metabolismul, autoreproducerea materiei vii, reactivitatea, integrarea, reproducerea organismelor vii, variabili- tatea, evoluţia". Dar... viaţa ca atare nu există. „Nimeni n-a văzut-o niciodată", remarca Szent-Györgyi (1970). Singura realitate biologică este organismul. El este unitatea evolutivă, el reflectă »succesul sau eşecul adaptării, el, individul, poate fi punctul de pornire al unei noi tentative evolutive.

Dar ce este organismul ? se întreba A. Lwçff (1970), microbiolog francez, laureat al premiului Nobel'(1965). Tot el aducea răspunsul : „un sistem specific, complex şi organizat/ dotat cu continuitate genetică" deci cu posibilitatea de a se reproduce. H. Veylon (1971) aduce o definiţie mai practică. Pentru el fiinţa este „o entitate separată, de o anumită mărime, care utilizează chimia carbonului pentru a efectua un anumit număr de funcţiuni, regrupate în general sub trei denumiri : autoconservare, autoreproducere şi autoreglare". Genetica vrea să înţeleagă organismul ca unitate de expresie a vieţii şi unitate

de lucru a evoluţiei (deşi de pe poziţiile geneticii populaţiilor, marea realitate a evoluţiei este populaţia).

Şi cînd te gîndeşti că totul, tot procesul vieţii a început cu o nucleoproteină ! Iar ea a apărut după ce „miliarde şi miliarde de combinaţii prebiotice au eşuat" (J. Bréhant, 1976). Prima celulă s-a născut pe Pămînt. Dar constituenţii ei ? Eram siguri, pînă de cuiind, că s-au format aici. Acum nu excludem posibilitatea ca ei să fi fost aduşi de un meteorit. Pe mica noastră planetă au găsit doar un mediu prielnic. De aici pînă la prima celulă a fost un drum lung, care a durat cel puţin două miliarde de ani. Nu vom şti niciodată dacă primul mare succes al evoluţiei s-a conturat într-un singur „colţ" privilegiat şi apoi a cucerit Pămîntul sau dacă nu cumva hotarul succesului a fost trecut mai mult sau mai puţin simultan în diverse „laboratoare naturale" dispersate pe întreaga suprafaţă terestră.

în clipa în care prima celulă s-a divizat, evoluţia a devenit o certitudine. De atunci, întreaga diversitate de forme care s-a succedat în istoria Pămîntului a fost rezultatul întîmplării şi al necesităţii. Vorbele explică totul, simplu. Şi totuşi, totul este uluitor de complicat. Am înţeles oare întreaga complexitate a „vieţii — complementaritatea şi armonia tuturor formelor biologice, perfecţiunea tipurilor, subtilitatea cu care natura se joacă cu ereditatea... contrastul între fragilitatea materiei vii şi perenitatea ei, surprinzătoarea adaptare a speciilor la mediile cele mai diverse, acordul tuturor organelor în vederea atingerii aceluiaşi scop, opoziţia între structurile lor atît de complicate şi funcţia lor atît de simplă, modul în care natura obţine rezultate identice pe căi atît de diferite... ?" [2]. Nu şi nici nu ar fi posibil. Ştiinţa genetică este mult prea tînără pentru a elucida întrebări atît de dificile. Dar nu aceasta este important. Hotărîtor este că ştim pe unde şi spre ce mergem. De acum încolo este numai o problemă de timp.

Ştim că fiecare individ este produsul eredităţii şi al mediului. Th. Dobzhansky spunea că „tot ceea ce facem, tot ceea ce sîntem, tot ceea ce ni se întâmplă, este condiţionat în egală măsură de ereditate şi de mediu" [2]. Aceasta este una dintre axiomele întregii noastre biologii. Pentru a înţelege individualitatea, sîntem obligaţi să abordăm ambele laturi. Nu ereditate sau mediu, ci ereditate şi mediu. Ereditatea singură este incapabilă să edifice un organism. La fel mediul. Tot biologul american Th. Dobzhansky afirma că „omul este o parte a propriului său mediu" [3]. întreaga noastră istorie biologică,^ba indivizi şi ca specie, este o istorie a interrelaţiilor ereditate-mediu. Ame- liorînd mediul, îmbunătăţim dezvoltarea caracterelor umane. Deteriorarea mediului împiedică organismul să se realizeze deplin. Dar... mediul nu poate acţiona decît în limitele pe care i le pune la dispoziţie ereditatea. Un mediu favorabil permite individului să atingă valorile maxime programate genetic. Orice

---

2 **Lwoff A., *L'Ordre biologique*, Marabout, Univ. Verviers, Paris, 1970, p. 15.**

3[8] **Dozhansky Th., op. *cit.***

ameliorare suplimentară este inutilă. De aceea s^a şi spus de nenumărate ori că ereditatea nu condiţionează un caracter, ci o normă de reacţie la mediu. Aserţiunea este valabilă, în mod deosebit, pentru domeniul normalului. Dincolo de acesta, faptele sînt mai puţin bine definite. Multe mutaţii se manifestă oricum. Mediul le poate doar atenua efectele.

★

Genetica a avut şansa de .a porni la drum cu două premise remarcabile : cu „Originea speciilor" a lui Oh. Darwin — o colecţie hionumentală de fapte, actul de naştere oficial al evoluţionismului modern — şi cu cercetările lui Gr. Mendel asupra hibridării la plante — „Cercetări asupra hibridării plantelor" — o capodoperă de experiment şi de logică. Destinul lor a fost însă diferit. „Originea speciilor" a intrat adînc în conştiinţa secolului al XIX-lea, a fost contestată sau admirată, dar n-a lăsat pe nimeni indiferent. Lucrarea lui Gr. Mendel a trecut neobservată 35 de ani. Ea depăşea posibilităţile de înţelegere ale contemporanilor lui. Cei doi au dat întregii biologii două concepte fundamentale : pe cel de necesitate (Ch. Darwin) şi pe cel de hazard (Gr. Mendel), două concepte care vor domina gîndirea genetică a secolului al XX-lea.

Cel care priveşte azi deceniile care au trecut din secolul nostru, rămîne uluit de ceea ce s-a realizat şi, poate mai mult decît atît, de ritmul schimbărilor în biologie. O serie întreagă de concepte considerate acum douăzeci de ani achiziţii fundamentale au fost părăsite şi înlocuite cu altele, care reflectă mai bine realitatea biologică. Am învăţat însă să privim nu numai cu entuziasm dar şi cu rezerve fiecare pas înainte. Ştim că este doar un pas spre un scop din ce în ce mai complex. Am învăţat să operăm cu provizoriul oferit de prezent pentru a privi în viitor. N-a spus oare Ch.

Tavel că „orice mare descoperire ştiinţifică pune tot atîtea
probleme, dacă nu cumva mai multe, decît rezolvă" ?

*

Omul a început să facă genetică cu mult înainte de a şti ceva despre ereditate şi legile ei. Nu este nimic surprinzător în această afirmaţie. Nu putea trece neobservată naşterea copiilor anormali sau concentrarea familială a anumitor boli. Malformaţiile congenitale şi tulburările ereditare sînt menţionate în cele mai vechi texte cunoscute. In scrierile vechilor evrei se menţiona una dintre împrejurările în care circumcizia era interzisă „cînd o femeie şi-a circumcis primul fiu şi el a murit şi la fel s-a întâmplat şi cu cel de-al doilea, ea nu mai are voie să-1 opereze şi pe al treilea" (Talmud). Cu cîteva secole înaintea erei noastre, indienii descriau diabetul zaharat. Şi tot ei, în „Asvala-yama Grihya Sutra" (sec. I î.e.n.) dădeau primele sfaturi genetice.

în lumea populaţiilor „primitive", copiii malformaţi îşi găseau greu locul. Ei nu participau la vînătoare, nu puteau urma micul trib în neîncetatele lui peregrinări în căutarea hranei. Şi erau ucişi. Aşa făceau şi spartanii. Şi la fel

fac, în zilele noastre, triburile de amerindieni. Copiii malformaţi au fost cruţaţi numai cînd a avut loc prima specializare a muncii şi cînd aceşti indivizi anormali au devenit — dacă au reuşit — utili social. Aceasta s-a întîmplat numai după descoperirea metalelor.

Oricum, primele informaţii riguroase asupra patologiei ereditare au fost publicate tîrziu, în secolul al XVIII-lea şi îndeosebi în secolul trecut. In jurul anului 1750 intră în circulaţie ştiinţifică cîteva observaţii asupra polidactiliei. Naturaliştii francezi R. Réaumur şi P. Maupertuis au descris familii de oameni în care anomalia sna transmis la cîteva generaţii. Acesta din urmă consemna că prezenţa unui deget în plus se transmite la descendenţi, prin intermediul tatălui, cît şi a mamei, observaţie rămasă perfect valabilă şi azi. In 1814 a apărut un volum, pe nedrept uitat, intitulat „A. Treatise on the Supposec^Hereditary Proper- ties of Diseases Based on Clinical Observation" (Tratat asupra proprietăţilor presupus ereditare ale bolilor, pornind de la observaţia clinică). Aparţine medicului englez Joseph Adams. El făcea o serie de remarci surprinzătoare. Astfel, căsătoria între rude măreşte incidenţa bolilor ereditare.

Aceste tulburări îşi fac debutul oricînd în cursul vieţii. Şi mai actuală este afirmaţia că boli identice clinic ar putea fi heterogene genetic. J. Adams a remarcat şi faptul că, la populaţiile mici şi izolate, frecvenţa bolilor ereditare creşte datorită căsătoriilor în interiorul grupului. Remarcabile idei care ar fi pus genetica umană în mişcare cu o jumătate de secol mai devreme, dacă la rîndul lui Gr. Mendel ar fi fost înţeles de biologii veacului său.

într-o carte celebră J. Dejerine (1886) analiza rolul eredităţii în apariţia bolilor sistemului nervos. Multe dintre concluziile lui rămîn valabile şi acum. Iată ce spunea despre epilepsie, tulburare pe care unii dintre contemporanii lui o considerau drept cea mai ereditară dintre boli : „Printre cauzele predispozante ale epilepsiei, ereditatea este... cea mai importantă. Dar... un epileptic nu va avea, obligatoriu, copii cu aceeaşi afecţiune şi descendenţii pot rămîne liberi de orice tară epileptică. Nu este mai puţin adevărat că epilepsia ascendenţilor constituie o predispoziţie pentru apariţia aceleiaşi boli la descendenţi" [4]. începea să se bănuiască că bolile evoluează diferit, deoarece fiecare individ are un teren particular. „Raţiunea de a fi a acestor diferenţe trebuie căutată în predispoziţiile, fie ereditare — de cele mai multe ori — fie cîştigate" [5]. Era de fapt o reluare modernă a celebrei teze a nu mai puţin celebrului medic francez A. Paré (c. 1509—1590) „nu există boli, există numai bolnavi".

Am ales numai cîteva exemple din colecţia de fapte a secolului trecut, toate însă neobservate la timpul lor.

---

4 ***veux,*** **edit. Asselin-Houzeau, Paris, 1886, p. XIV.**

5 **Dejerine J.,** ***op. cit.,*** **p. 87.**

Medicina secolului trecut nu ştia nimic despre legile transmiterii caracterelor. A trebuit să vină veacul al XX-lea şi să fie redescoperite observaţiile lui Gr. Mendel pentru a se stabili cu certitudine că toate organismele se supun aceloraşi legi. Genetica medicală se naşte odată cu începutul anului 1905. Atunci a fost descrisă o familie din S.U.A. cu o malformaţie a degetelor transmisă de-a lungul a cinci generaţii. A urmat o avalanşă de observaţii, toate démonstrînd că ereditatea joacă un rol major în patologia umană

Pentru medicii secolului trecut, bolile ereditare erau o realitate palpabilă, cotidiană. Geneza lor rămînea o enigmă. Se formulau ipoteze, aveau loc discuţii numeroase dar, în fond, se comenta, în amănunt, necunoscutul. Cei mai prudenţi acumulau observaţii, lăsând posterităţii grija de a le interpreta. In această atmosferă de entuziasm şi resemnare au „explodat" experienţele botanistului olandez Hugo de Vries. El a descoperit, în 1900, legile hibridării. Tot el, un an mai tîrziu, a propus o nouă şi revoluţionară teorie a evoluţiei : teoria mutaţiilor. O teorie care avea să schimbe profund concepţiile întregii biologii. Conform acesteia, speciile se nasc brusc, fără tranziţii şi mai ales fără nici o legătură cu mediul exterior. De ce n-ar apare printr-un mecanism similar şi bolile ereditare ? întrebarea era firească. Ea arunca o nouă lumină şi asupra patologiei umane. Deci, o boală ereditară nu ar fi nimic altceva decît expresia unei alterări a elementelor plasmei germinative, a unei „noutăţi ereditare", cum spunea, în alt context, J. Rostand [6]. De Vries n-a descoperit variabilitatea, el i-a dat numai o explicaţie corectă, pe care timpul o confirmă neîncetat.

LA ÎNCEPUT AU FOST BOULE EREDITARE

In momentul în care prima celulă s-a devizat, deci în clipa în care a trebuit să-şi împartă materialul genetic, accidentul genetic *(mutaţia)* devenea inevitabil. Nu se putea ca în timpul procesului de diviziune să nu survină o eroare. Era nu numai firesc, era şi necesar. Fără erori evoluţia devenea imposibilă. Fiecare nouă greşeală genetică — mutaţie — oferea purtătorului o nouă şansă de adaptare la mediu, o nouă posibilitate de a fi altceva decît organismul care i-a dat naştere. Cu o singură condiţie : să amelioreze un proces biochimic existent. Ceea ce nu era decît rareori posibil. De cele mai multe ori, mutaţiile tulbură „ceva" şi scad şansele de supravieţuire ale celui care le poartă în toate celulele sale. Privită sub raport strict evolutiv, mutaţia este aşadar un fenomen firesc. La fel de fireşti sînt şi consecinţele ei. De aceea s-a spus de nenumărate ori : mutaţiile şi urmările lor, bolile ereditare, trebuie considerate ca un corolar al evoluţiei. Fără ele evoluţia n-ar fi avut loc niciodată. Intr-un sens foarte larg, ele reprezintă „preţul" pe care lumea vie 1-a „plătit" pentru a fi ceea ce este.

6 **Rostand J., op. *cit.,* p. 179.**

O boală ereditară este o tulburare condiţionată de o alterare a informaţiei genetice. Definiţia este corectă, dar insuficientă. In funcţie de numărul elementelor care participă la apariţia bolii, se deosebesc boli ereditare :

– genice, cînd tulburarea este rezultatul modificărilor structurii unei singure gene ;

– poligenice, în cazul în care boala este produsul cooperării mai multor gene în condiţii specifice de mediu ;

– cromozomiale, în ipoteza în care boala este consecinţa modificării numărului de cromozomi sau a alterării structurii unui cromozpm oarecare.

Această clasificare este mult simplificată. Ea reflectă numai parţial complexitatea accidentelor ereditare. Deocamdată o folosim ca atare, urmînd ca mai tîrzju să pătrundem în intimitatea acestor accidente. •

Mutaţiile genice au o particularitate, aceea de a se transmite din generaţie în generaţie, la infinit, dacă nu intervine selecţia naturală sau întîmplarea care face ca purtătorul să aibă numai copii normali.

Tulburările poligenice implică două categorii de factori : prezenţa mai multor gene (fiecare contribuind la realizarea caracterului) şi condiţii de mediu (despre care nu se ştie aproape nimic). Nu se transmit conform legilor eredităţii mendeleene şi astfel se deosebesc clar de caracterele monogenice. Au însă o mică concentrare familială.

Anomaliile cromozomiale numerice sînt, cu puţine excepţii, accidente sporadice. De aceea părinţii sînt normali.

★

Avem o imagine cu totul aproximativă a frecvenţei bolilor ereditare. Şi nu este greu de înţeles de ce. Mai întîi, nu ştim care este numărul real al bolilor ereditare. Datorită ameliorării permanente a posibilităţilor de investigaţie şi a informaţiei lumii medicale, se descoperă mereu noi tulburări genetice. In urmă cu 15 ani nu cunoşteam decît aproximativ 1 500 de boli ereditare. Pînă în jurul anului 1970 s-au mai adăugat dteva sute, iar acum sînt identificate cel puţin 2 300 şi numărul lor creşte continuu. S-a apreciat că, dacă ritmul descoperirilor rămîne cel prezent, atunci, pînă la sfîrşitul secolului, catalogul bolilor ereditare cu mod de transmitere binecunoscut va cuprinde aproximativ 10 000 de tulburări. S-ar putea ca în cursul secolului următor lista acestor tulburări să se amplifice. Pînă unde ? Nimeni nu ştie şi orice previziune ar fi hazardată. Este neîndoielnic însă că cele mai multe sînt rare şi că numai cîteva sînt frecvente. Apoi, nu toate tulburările ereditare pot fi recunoscute ; uneori nu avem posibilitatea de a descoperi un defect biochimic caracteristic, alteori, trecem pe lîngă ele fără să le recunoaştem. De aceea, datele de care dispunem au un caracter provizoriu. Oricum, ştim că frecvenţa lor variază de la o cercetare la alta. Foarte probabil, diferenţele sînt generate mai puţin de structura genetică a populaţiilor şi mai mult de metodele de cercetare. Se admite că, în medie, la fiecare sută de nou-născuţi, unul are o tulburare condiţionată de o singură

mutaţie genică. In Irlanda de Nord, frecvenţa depăşeşte însă 3%. Se pare că mutaţiile dominante ar apare mai des decît cele recesive. Spuneam se pare, deoarece foarte probabil numeroase tulburări recesive trec nediagnosticate.

Bolile cromozomiale, în măsura în care sînt recunoscute cu tehnicile actuale, sînt ceva mai rare decît tulburările monogenice (0,5—1,0%).

Cele mai importante sînt anomaliile poligenice. Ele formează un capitol deosebit de actual în medicina modernă, capitol care include toate tulburările considerate, în general, ca parţial genetice. Se numesc aşa deoarece nu se transmit mendeleean. In acest grup au fost incluse tulburări diverse, malformaţii scheletice banale, unele malformaţii cardiace, precum şi „marile enigme ale patologiei umane" : schizofrenia, diabetul zaharat, multe tipuri de înapoiere mintală...

Foarte mult timp s-a admis că 4% dintre oameni au o tulburare oarecare genetică sau parţial genetică. Acum, această estimare tinde să fie drastic revizuită. S-a văzut că frecvenţa reală a malformaţiilor congenitale este semnificativ mai mare printre copiii de 5 ani decît printre nou- născuţi. Şi mai revelatoare a fost constatarea că o parte din tulburările biochimice frecvente sînt ereditare. In acest fel incidenţa bolilor ereditare ajunge la 10—12%. Procentul este mare, dar aşteptat. N-ar fi exclus ca el să fie, totuşi, şi mai mare. S-ar putea ca o parte dintre tulburările bătrîneţii, greu de studiat genetic, să fie expresia tardivă a unor banale mutaţii genetice.

★

Oamenii au acelaşi număr de cromozomi şi acelaşi număr de gene. De aceea, putem presupune că în condiţii de mediu similare, frecvenţa bolilor ereditare este mai mult sau mai puţin egală. Dacă există diferenţe importante, atunci ele sînt fie rezultatul acţiunii unor factori mutageni locali, fie al selecţiei naturale.

Vom începe prin a compara frecvenţa malformaţiilor congenitale în populaţiile „civilizate" şi în cele „primitive", de pildă printre triburile izolate de amerindieni din America de Sud. Am crezut foarte mult timp că civilizaţia a aruncat în viaţa noastră cotidiană numeroşi factori perturbatori ai structurilor genetice, de la radiaţiile ionizante la medicamente sau pesticide. în condiţii experimentale multe dintre substanţele enumerate sînt într-adevăr mutagene. Pornind de aici, s-a afirmat, de nenumărate ori, că noi trăim într-un mediu mutagen şi că perspectivele speciei noastre sînt incerte. Premisa părea plauzibilă, deşi nu existau suficient de multe date convingătoare. Ceea ce lipsea, în primul rînd, era o cercetare longitudinală, o investigaţie făcută de-a lungul mai multor generaţii. De fapt, nici nu putea să existe, deoarece studiul frecvenţei mutaţiilor abia a început. Nu aveam nici seriile de control — populaţiile primitive despre care vorbeam. Golul a fost însă umplut de curînd şi concluziile au fost cu totul neaşteptate. O echipă de geneticieni, condusă de J. Neel, a studiat frecvenţa malformaţiilor congenitale la mai multe grupe de

amerindieni din America de Sud. La aceste populaţii, copiii anormali sînt ucişi, aşa încît frecvenţa malformaţiilor ar trebui să fie foarte mică. Or, ea este la fel de mare, dacă nu cumva superioară celei întîlnite în lumea „civilizată". Concluzia impune o serie de reevaluări, cu atît mai mult cu cît se înscrie alături de alte observaţii pe linia că mediul artificial pe care civilizaţia 1-a creat de-a lungul istoriei nu este atât de nociv cum am crezut. Deci, frecvenţa medie a malformaţiilor congenitale este cam aceeaşi pretutindeni pe planeta noastră. Nu însă şi tipul lor.

Situaţia bolilor ereditare condiţionate de o singură mutaţie genică este ceva mai complicată. In general, bolile ereditare grave sînt rare : 1/10 000 sau mai puţin. Numai cîteva au atins frecvenţe deosebit de mari, în regiuni relativ bine delimitate. Ele nu sînt determinate de condiţii particulare de mediu, ci de selecţia naturală (vezi evoluţio- nismul). De asemenea, incidenţa mutaţiilor poate să crească substanţial în „izolate" — în populaţiile mici şi închise — adică în acele grupuri care nu schimbă parteneri cu alte populaţii.

★

Foarte mult timp medicina a ignorat genetica. Se părea că bolile ereditare sînt rare şi fără mare importanţă în patologia generală. Atâta vreme cît medicina era confruntată cu probleme de maximă şi chinuitoare actualitate, bolile infecto-contagioase făceau încă ravagii, chiar dacă marile epidemii de variolă şi ciumă dispăruseră, atitudinea medicilor părea oarecum justificată. Primul şoc a survenit în urmă cu două decenii. Atunci s-a demonstrat clar că patologia genetică tinde să ocupe locul prim al domeniului. în 1922, în Anglia şi Ţara Galilor, 63% dintre cauzele orbirii totale erau datorate factorilor de mediu. Restul erau de natură genetică. In 1954, raportul s-a inversat. între timp, în multe regiuni dezvoltate, clinicile de pediatrie s-au transformat în clinici de genetică infantilă.

ASCENSIUNEA GENETICII BIOCHIMICE

Istoria acestei ramuri a geneticii, care şi-a propus să dezlege miraculosul univers al structurilor ereditare elementare, este una dintre cele mai îndrăzneţe performanţe ale acestui secol, la fel de spectaculoasă ca şi istoria atomului.

Să recapitulăm.

în 1900, cercetările lui Gr. Mendel au fost redescoperite de trei botanişti — H. de Vries în Olanda, E. Tschermak în Austria şi C. Correns în Germania. Au *îosgt* uitate 35 de ani, deoarece contemporanii săi nu erau pregătiţi pentru o inovaţie de asemenea dimensiuni. La începutul secolului, terenul era însă bine pregătit. Merită reamintite cel puţin două dintre realizările de la sfîrşitul veacului trecut : concluzia — de o covîrşitoare importanţă — că numărul de cromozomi este constant, concluzie de la care n-a mai fost decît un pas pînă la ideea că ei constituie suportul eredităţii şi al dezvoltării, şi supoziţia că pe cromozomi se găsesc determinanţii ereditari care sînt aranjaţi într-o or- dire

lineară. Apariţia mendelismului n^a mai surprins pe nimeni. Era aşteptată. Şi, în primii ani ai secolului, ereditatea devine o preocupare care cucereşte mereu mai intens lumea biologilor. Se conchide că legile lui Mendel sînt valabile atît la animale şi plante, cît şi la om. Era o primă dovadă a unităţii de structură a întregii lumi vii. Din această perioadă s-au desprins, prin ineditul lor, părerile lui W. Bateson. Multe dintre ele au rămas uitate în revistele prăfuite ale universităţilor. Istoria ştiinţei şi-1 reaminteşte ca pe cel care a propus termenul de *genetică.* In acelaşi timp, în 1903, danezul W. Johannsen a introdus termenul de *genă* şi, implicit, a făcut o distincţie clară între *geno- tip* — constituţia genetică a ünui individ — şi *fenotip* — expresia unei gene» sau unui grup de gene sau, în sens larg, structura fizică şi biochimică a unui individ, aşa cum rezultă din interacţiunea ereditate-mediu. Gena părea o realitate inaccesibilă, şi era. Se ştia că este. o unitate discretă, prezentă în cromozomi. Aici inforhiaţiile se opreau.

înţelegerea structurii genei este opera biochimiştilor din deceniile următoare. Fireşte, fiecare dintre marile progrese ale geneticii a presupus un progres al biochimiei. Pînă foarte recent nu se ştia nimic despre structura genei. Modul ei de acţiune era cu totul ipotetic. Geneticienii începeau să bănuiască însă că „genele modifică metabolismul în timpul dezvoltării într-un asemenea fel încît permit sau împiedică producerea catalizatorilor care grăbesc diverse reacţii" [7].

Să ne întoarcem puţin înapoi. In cel de-al doilea deceniu al secolului se dezvoltau primele metode pentru sinteza polipeptidelor şi devenea posibilă analiza cristalelor cu ajutorul razelor X. în 1931, geneticianul american G. Beadle lucra la Paris cu B. Ephrussi. Ei au făcut o experienţă care a rămas în istoria geneticii nu prin inedit, ci prin ideile pe care le-a generat. Cei doi au transplantat ochiul unui embrion al musculiţei *Drosofila* la alt embrion, cu ochi diferiţi. Ei vroiau să vadă ce se întîmplă cu un organ diferenţiat, „mutat" într-o gazdă nouă, diferită genetic. Va modifica receptorul culoarea ochiului primit ? Spre uimirea lor pigmentaţia s-a schimbat. G. Beadle a înţeles că experimentele clasice au dat tot ceea ce puteau da. Era nevoie de găsirea unor drumuri noi. întors în S.U.A., alături de E. Tatum, s-a decis să găsească alt model, mai simplu, cu structuri biochimice cunoscute. Au optat pentru un mucegai banal, *Neurospora crassa,* organism care creşte uşor în laborator. Apoi au iradiat cu raze X aproape 2 000 de tuburi de cultură şi au aşteptat. Două dintre ele au încetat să mai crească. Era evident că s-a produs o mutaţie şi că în urma ei nu se mai sintetizează o substanţă specifică. Care ? A încercat cu ceea ce avea, cu vitamine. Şi Bg a corectat defectul. După o serie de experienţe tradiţionale — a încrucişat mutanta cu forma normală şi a constatat că deficienţa se transmite mendeleean — a formulat un principiu care a stat la temelia geneticii moderne — *o genă asigură sinteza unei enzime.*

7 **Caullery M., *Genetics and Heredily,* Walker Co., New York, 1964, p. 86.**

Dintr-o dată se clarificau numeroase necunoscute. Bolile ereditare — sau cel puţin o parte dintre ele — sînt în <esenţă expresia unor simple deficienţe enzimatice. Prin O. Beadle şi E. Tatum începea şi se termina o pagină din istoria dublei elice[8].

Imediat, în 1932, în genetică „exploda o nouă bombă" [9], după cum spunea G. R. Taylor : F. Griffith descoperea transformarea unui tip de bacterii în alt tip. Concluzia lui revoluţiona întreaga imunologie şi, pe alt plan, tot sistemul -de gîndire genetică. Se contura ipoteza aproape de necrezut, că ereditatea poate fi transformată. Pentru noi, care acceptăm cu multă uşurinţă această concluzie, experienţele lui Griffith par simple. Dar atunci ele erau şocante.

Mulţi au refuzat să le accepte. Printre ei era şi O. T. Avery, un imunochimist canadian de la Institutul Rocke- feller. Tot el avea să fie însă cel care, în 1944, demonstra că factorul transformant nu era nimic altceva decît acidul dezoxiribonucleic — ADN-ul — un acid pe care chimiştii Îl cunoşteau de aproape un secol, din 1869. Descoperirea lui a fost comparată cu descoperirea celulei. Ambele revoluţionau biologia, ambele reprezentau un imens salt în profunzimea organismului. Semnificaţia ADN-ului a fost evaluată imediat. Entuziasmat, celebrul imunolog australian Frank Macfarlane Burnet, după ce a văzut rezultatele lui O. Avery, scria : „O descoperire provocatoare, care nu este nimic altceva decît izolarea unei gene pure sub formă de acid dezoxiribonucleic." Nu era cu totul exact, dar era foarte aproape de adevăr. O. Avery aducea prima explicaţie a diversităţii biologice, prima cheie pentru înţelegerea evoluţiei individuale şi a speciilor. Aşa cum era de aşteptat, a urmat o „maree" de noi cercetări. ADN-ul devenise una dintre obiectivele centrale ale geneticii. Şi aşa cum se întîmplă de multe ori, s-a văzut că ADN-ul era destul de binecunoscut. Se ştia încă din 1930 că există de fapt două feluri de acizi nucleici : acid dezoxiribonucleic (ADN) şi acid ribonucleic (ARN) şi că molecula lor conţine numai patru elemente, patru baze : adenină, citozină, guanină şi timină în ADN şi.uracil în locul timinei, în ARN. Structura exactă era necunoscută. Pentru mulţi biochimişti, ADN-ul mai era încă considerat un constituent exclusiv al celulei animale, iar ARN-ul al celulei vegetale. De-abia în 1940 s-a văzut că ADN-ul este localizat în nucleu, iar ARN-ul şi în nucleu şi în citoplasmă. Spre 1950 s-a adăugat un nou fapt : în ADN cantitatea de adenină este egală cu cea de timină, iar cea de citozină cu cea de guanină. La început observaţia n-a trezit un interes deosebit. Părea una dintre acele descoperiri mărunte pe care ştiinţa le anunţa din ce în ce mai frecvent. Ea completa — se părea — cunoaşterea structurii acizilor nucleici.

Aici tema se schimbă.

Se întâlnesc, pe acelaşi comp de bătălie, două şcoli de gindire, şcoala informaţională a lui S. E. Luria şi Max Delbrück şi cea a structuraliştilor englezi,

---

8 **Olby, R.,** ***The path to the double helix,*** **Univ. of. Washington Press, nr. 2, seria II, p. 8, 1975.**

9* **Taylor, G. R.,** ***Histoire illustrée de la biologie,*** **Hachette, Paris, £963, p. 326.**

care se ocupau cu cristalografia prin raze X. Ambele încercau să înţeleagă pe căi diferite structura moleculelor biologice. Linus Pauling laureat al premiului Nobel, la Pasadena, sugerase că molecula de ADN ar fi formată din trei filamente înlănţuite unul în jurul celuilalt. Helixul devenea o modă. L. Pauling era foarte aproape de descoperirea structurii

ADN-ului şi fără nici o îndoială ar fi descoperit-o în 1953 sau 1955, dacă întîmplarea nu-i aducea în acelaşi laborator pe americanul J. D. Watson şi englezul F. H. C. Crick şi mai ales dacă biofizicianul englez M. H. F. Wilkins, cu ajutorul aparatului său de difracţie a razelor X, n-ar fi demonstrat că diagrama de difracţie a ADN-ului este aceeaşi în toate moleculele de ADN, indiferent de originea lor. Adunînd toate datele cunoscute, J. B. Watson şi F.H.C. Crick au propus, In 1953, faimosul model al structurii ADN-ului. El explica comportamentul moleculei, capacitatea ei de a se copia şi de a copia şi purta informaţii. Modelul este simplu. ADN-ul este constituit dintr-o dublă spirală cu bazele spre interior, unite prin legături de hidrogen. Adenina se uneşte totdeauna cu timina şi guanina cu citozina. Cei trei savanţi au devenit laureaţi ai premiului Nobel, pentru fiziologie şi medicină, în 1962.

Deceniul al şaselea a fost bogat în descoperiri. Ele se datoresc într-o mare măsură unei fuziuni necesare între virusologie şi bactériologie pe de o parte şi chimia genetică pe de alta. In acest fel *s-a născut biologia moleculară.* Microorganismele iau locul musculiţei drosofila. Concluziile biologiei moleculare curg în torente. Toate demonstrează că structura ereditară a microorganismelor poate *îi* schimbată. Aşa cum spunea G. Taylor, „întregul edificiu al gîndirii darwiniste se baza pe ideea unui transfer sistematic de factori determinanţi de la părinţi la descendenţi. Modificări posibile ale caracterelor fizice ale unui individ printr-un veritabil transfer de «gemulle» sau de «pangene» de la un individ la altul nu circulaseră niciodată în lumea darwiniştilor. Dar acolo, cel puţin în lumea specializată a bacteriilor, se producea această confuzie arbitrară a raporturilor ereditare" [10].

în cel puţin două circumstanţe se întîmplă aşa (vezi •cap. *Ingineria genetică).* Dar la organismele superioare ? Întrebarea n-%a mai părăsit de atunci genetica. Rămîne neclar rolul ADN-ului. Are sau nu rol genetic ? Cu alte cuvinte este sau nu doar un intermediar £n sinteza proteinelor ? Soluţia de o perfectă eleganţă a adus-o Heinz Fraen- kel-Conrat. Materialul experimental : virusul mozaicului tutunului. El ştia că acest virus nu are *ADN.* In locul lui se găsea *ARN.* Ştia de asemenea că are o anvelopă proteică constituită din 20 de aminoacizi. A reuşit să separe cele două componente (învelişul, de *ARN).* Apoi a remarcat că învelişul nu infecta plantele de tutun, A.R.N.-ul da. Dacă s-ar fi oprit aici, experienţa lui nu ar fi avut nici o valoare. Ar fi repetat ceea ce se mai făcuse. Fraenkel-Conrat a amestecat însă componentele : învelişul unei linii cu A.R.N.-ul altei linii. Curînd după aceea a văzut, la microscopul electronic, viruşi

10 **Taylor, G. R., op. *cit.,* p. 340.**

normali care aveau capacitatea de a infecta plantele. Aici *ARN*-ul are rol genetic. Apoi F.H.C. Crick arăta că succesiunea bazelor din *ADN* variază şi că ele pot constitui un alfabet cu ajutorul căruia se pot scrie cuvinte.

Descifrarea codului genetic se lovea de un obstacol formidabil ; molecula de acid nucleic este constituită din „litere" diferite — nucleotidele —, iar molecula de proteină este o „frază" formată din 20 de' „cuvinte" deosebite : aminoacizii. Cum poate .deci o mică diversitate să controleze întreaga diversitate a proteinelor ? De la bun început se elimină astfel supoziţia că un singur nucleotid codifică un singur aminoacid. Rămîne o singură posibilitate, să luăm nucleotidele în unităţi multiple. Cîte ? Numai o combinaţie de trei : un triplet *(un codon).* Dar aceasta ridică o nouă problemă : sînt prea multe trinucleotide — 64. Şi sînt prea puţini aminoacizi. Dificultatea este numai aparentă. Nu există un exces real de triplete (codoni), deoarece două sau mai multe asemenea formaţiuni codifică acelaşi aminoacid.

Codul genetic a fost „citit" uluitor de repede. El ne-a permis să înţelem că sinteza proteinelor este un proces extrem de complicat, dar nu inabordabil. Poate mai important decît atît a fost concluzia că el este universal, virusul şi omul folosesc acelaşi „limbaj" genetic.

Elucidarea naturii materialului genetic a marcat un moment de răscruce în istoria modernă a biologiei. Era clar că *unitatea ereditară elementară este constituită dintr-o succesiune de nucleotide.* Cu toate acestea, funcţia genei rămînea încă o taină. Gena sintetizează un lanţ polipeptidic, bineînţeles, dar cum „ştie" cînd trebuie să-şi înceapă activitatea şi cînd să se oprească ? Nu cumva gena este un complex ? Nu cumva gena, considerată în genetica clasică „ultima realitate" a eredităţii, poate fi subdivizată ? N-a fost greu să se demonstreze că ideea clasică de genă seamănă în multe privinţe cu cea a atomului din fizica veche [↑].

Genele sînt uneltele cu care organismul se adaptează la mediu şi supravieţuieşte. „Pentru a supravieţui şi lupta contra concurenţilor săi, el trebuie să-şi adapteze echipamentul enzimatic în funcţie de natura alimentelor şi de natura necesităţilor lui. Astfel maşina trebuie reglată în aşa fel încît fiecare dintre bazele nucleice şi fiecare dintre cei douăzeci de aminoacizi să fie fabricaţi în cantităţi şi în proporţii convenabile şi în aşa fel încît să producă o en- zimă dată în cantitatea necesară" [11]. Pentru realizarea acestui scop, cu siguranţă, după numeroase tentative, evoluţia a ajuns la un sistem eficace de producţie şi control a enzi- mei : a specializat genele. In mod necesar, o parte dintre ele sintetizează un mesager, *ARN*-mesager *(ARN-m)* care trebuie să transporte informaţia succesiunii aminoacizilor în citoplasmă, în uzinele de asamblat proteinele, în ribo- zomi ; acestea sînt genele *structurale.* Genele care îndeplinesc funcţii similare sînt sub controlul altei gene — *operator.* Ea este cea care permite sau nu funcţionarea genelor structurale. Cele două categorii de

11 **Lwoff A., op. cit., pag. 110.**

gene au primit numele sugestiv de *operon.* Ceva mai departe de ele, tot în molecula *ADN,* se află o nouă genă, *reglatoare.* De fapt, ea este cea care decide dacă operonul va funcţiona, realizîndu-şi funcţia prin intermediul unei *proteine-represor.* Totul depinde de necesităţi.

Evoluţia a găsit şi un mijloc extrem de eficient şi de rafinat pentru controlul sintezei proteinelor. A grupat mai întîi genele structurale care intervin în metabolismul unei substanţe. Apoi le-a pus pe toate sub controlul aceluiaşi operator şi aceluiaşi represor. Totul este simplu. Produsul final blochează funcţionarea primei enzime din calea metabolică. Celelalte enzime din lanţ, lipsite de substrat, îşi încctează activitatea.

Toate aceste realizări sînt deosebite.

Ştim însă, poate mai bine ca oricînd, că au rămas nenumărate „locuri" albe. Ar putea să pară paradoxal, dar nu s-a stabilit încă numărul de gene ale genotipului uman şi, cu puţine excepţii, nici localizarea lor. Genetica dezvoltării individuale rămîne aproape total necunoscută. Care este succesiunea genelor ce intră în funcţiune, prin ce mecanism fiecare genă „ştie" cînd trebuie să-şi înceapă activitatea şi să se oprească, ce gene şi cîte operează într-un organ sau ţesut dat... şi cum se realizează această perfectă armonie a funcţiilor ?

Ne-am obişnuit să gîndim atomistic — gena este o unitate discretă şi independentă. Vorbim despre genele care controlează grupele sanguine sau bolile ereditare şi uităm deseori că nu este chiar aşa. T.H. Morgan spunea, acum 40 de ani, că toate genele acţionează în formarea fiecărui amănunt al corpului Chiar în bolile condiţionate de o singură mutaţie genică, tabloul clinic diferă de la un bolnav la altul. La fel se întîmplă şi cu sindroamele cromozomiale. „O particularitate sau un caracter nu este o parte a corpului prefabricată de o genă, este mai curînd un aspect al modelului de dezvoltare a întregului organism" [12]. Dacă toate genele participă la realizarea fiecărui amănunt al organismului, atunci — se întreba tot Th. Dobzhâiisky — cum reuşesc genotipurile indivizilor şi ale populaţiilor să dezvolte trăsături adaptative ? Explicaţia este simplă, pentru unele gene care condiţionează un singur caracter, indiferent de mediu : grupele sanguine de pildă ! Situaţia se complică cînd este vorba despre caracterele cantitative, acele caractere condiţionate de mai multe gene în circumstanţe particulare de mediu. Cîte gene, ce fel de gene, unde sînt situate, ce înseamnă mediul ? Şi acum, ca şi în urmă cu cîteva decenii, răspunsul nu pare foarte aproape. Va veni, dar nu ştim cînd.

Nu vrem să continuăm lista, deoarece numărul necunoscutelor este, deocamdată, mult mai mare decît al cunoscutelor.

UNIVERSUL MUTAGEN

---

12 **Dobzhansky, Th., *Gens system in natural population,* în : Human variation and natural selection, Eds. D. F. Roberts, Taylor- Roberts, 1975, p. 65.**

Evoluţia materiei vii s-a desfăşurat într-un mediu natural tulburat de puţini factori mutageni, care să modifice structurile genetice. Puţini, cel puţin aşa credem, dar suficient de mulţi şi de puternici pentru a contribui la apariţia şi mai ales la modelarea speciilor. Indirect, revoluţia industrială a marcat începutul unei etape noi şi în evoluţia speciilor. Acum organismele vii (plante, animale, om) sînt supuse unui număr mereu mai mare de agenţi mutageni şi fără nici o îndoială vor fi obligate să trăiască într-un mediu mereu mai agresiv sub raport genetic. S-a apreciat că industria a creat cel puţin o jumătate de milion de substanţe noi şi că în fiecare an se adaugă alte 30 000. Dintre acestea, o parte, greu de apreciat cît de mare, au efecte genetic detrimentale (defavorabile). Desigur, nu toate substanţele considerate mutagene sau care sînt mutagene doar în condiţii experimentale au efecte similare la plante, animale şi om, dar există factori care periclitează permanent structurile genetice [13].

Lista lor este supusă unei permanente restructurări. Convenţional, factorii de mediu cu acţiune mutagenă asupra structurilor genetice au fost clasificaţi în trei grupe. în *grupa factorilor fizici* intră radiaţiile ionizante, ultraviolete, variaţiile mari de temperatură, vibraţiile. Cea mai importantă şi cea mai actuală este *grupa factorilor chimici.* Ea este neobişnuit de mare. Sînt sigur mutagene medicamentele citostatice, — ele au o acţiune similară cu cea a radiaţiilor ionizante ; cîteva antibiotice folosite ca anti- tumorale, psihotropele — diazepamul sau celebra talido- midă — anticonvulsivantele, unii hormoni. O parte dintre ele au însă o acţiune mutagenă îndoielnică. Astfel, deşi s-a afirmat că progesteronul sau tiroxina — hormoni larg utilizaţi în medicină — ar fi mutagene, rămîn multe îndoieli asupra acţiunii lor negative. în *grupa factorilor biologici* intră cîteva bacterii şi virusuri.

★

Pînă foarte curînd, mai întîi şi mai ales la animale, dar apoi şi la om, singura modalitate de a identifica o mutaţie era studiul atent al unei familii sau al unui grup de familii, în care există o tulburare genetică oarecare. Cea mai certă dovadă că tulburarea este urmarea unei singure mutaţii genice o aducea modul de transmitere a ei. Moştenirea mendeleeană este valabilă numai pentru acest tip de mutaţii. Metoda a caracterizat o lungă etapă din istoria geneticii şi a contribuit la înţelegerea patologiei ereditare. Cu toate acestea, informaţiile pe care le aduce au o valoare limitată.

Vrem să ştim ce se întîmplă la nivelul genei, îA adîncu- rile complexului ereditar. Vrem să ştim dacă există un singur tip de mutaţie genică sau mai multe.

Cum am putea elucida acest mister ? Firește, studiind structura genei. Dar posibilităţile actuale nu ne permit încă să mergem atît de departe. Avem

13 **Loprieno N.. *Il pericolo del mutageni chimici ambientali per l'uomo,* Consiglio Nazionale delle ricerche, Pisa, Publ. 46, 1971.**

însă altă cale, aproape la fel de concludentă. Să cercetăm, la bacteriile vii, structura produsului final al unei' gene oarecare. Mai exact, să urmărim secvenţa aminoacizilor şi să vedem unde şi ce aminoacid a fost substituit cu un alt aminoacid. Apoi vom face drumul invers spre genă. Fireşte, dacă s-a efectuat înlocuirea unui aminoacid, putem admite că un nucleotid a fost înlocuit cu alt nucleotid. Un codon specific sr fost deci modificat. Multe mutaţii nu sînt altceva decît accidente elementare, banale substituţii de baze azotate, care schimbă totuşi mesajul genetic (mutaţii cu sens fals). Ar fi greu de spus cîte dintre proteinele sau enzimele, diferite de ceea ce s-ar numi „varianta sălbatică" — adică cea mai frecventă — sînt condiţionate de asemenea remanieri. Studiul hemoglobinelor anormale sugerează că fenomenul de mai sus este frecvent. S-au descris pînă acum mai mult de 300 de asemenea anomalii şi majoritatea sînt doar expresia înlocuirii unui aminoacid cu altul.

începem să înţelegem de ce urmările mutaţiei sînt atît de diferite.

In molecula de hemoglobină sînt posibile, teoretic, 2 217 substituiri (oricare aminoacid poate fi înlocuit). Cu toate acestea, numărul moleculelor de hemoglobine anormale pare să fie mai mic decît cel teoretic. Nu ştim cît de mic sau de mare încă, dar cu siguranţă inferior variantelor posibile, deoarece modificarea structurii interne are caracter letal. Multe hemoglobine anormale nu antrenează însă nici un fel de modificări clinice, altele doar modificări reduse. Totul este în funcţie de poziţia pe care o ocupă aminoacidul înlocuit

Deleţia constituie un tip de mutaţie. Aşa cum sugerează şi numele, s-a pierdut o mică parte din mesajul genetic specific. Segmentul lipsă se reduce fie la un singur nucleotid, fie doar la cîteva. Ca urmare, din lanţul po- lipeptidic lipseşte un număr corespunzător de aminoacizi. Se pare că acest tip de mutaţie este destul de rar.

Mutaţiile nonsens constituie un grup bine definit de accidente genetice. în urma unei singure substituţii de baze se formează un codon nou, care anunţă terminarea sintezei lanţului polipeptidic. Se va forma deci un lanţ mai scurt care va antrena efecte clinice diverse, mai mult sau mai puţin grave. Şi mai interesante, cel puţin sub raport teoretic, sînt supresiunile codonilor de terminare. De data aceasta, substituţia are loc într-un codon nonsens. El devine un codon cu sens. Sinteza proteinei continuă pînă la viitorul semnal de stop, apariţia unui nou codon nonsens. Urmarea este uşor de bănuit. Se formează un lanţ polipeptidic anormal de lung. Asemenea mutaţii există la om. De pildă, s-a descris o hemoglobină anormală ale cărei lanţuri « au 172 de reziduuri de aminoacizi în loc de 141.

Am descris numai cîteva dintre mutaţiile cunoscute în genetică. Deşi sînt o nouă şi convingătoare dovadă a marilor progrese în acest domeniu, ele rămîn doar un moment în istoria cunoaşterii. Va fi mult mai important să urmărim mutaţia direct la nivelul genei. Pînă atunci vor mai trece destul de mulţi ani.

MODIFICĂRILE CANTITATIVE

în paginile anterioare am vorbit numai despre alterările calitative ale proteinelor. După toate probabilităţile marea majoritate a bolilor ereditare umane şi, probabil, animale sînt expresia unei singure mutaţii în genele structurale. Aceste gene sînt însă sub controlul altor gene-re- gulatorii, care controlează cantitatea de produs sintetizat. Oare nu pot suferi şi ele mutaţii şi, dacă da, atunci nu cumva calitatea proteinei este normală, dar cantitatea ei este mai mare sau mai mică decât cea întâlnită în mod normal ? Mai mult decît atît, deoarece o singură genă regulatoare controlează mai multe gene structurale, va fi tulburată sinteza tuturor proteinelor controlate de genele dependente de o singură genă regulatoare ?

Ideea este corectă. Asemenea mutaţii au fost observate la microorganisme. S-a sugerat, cum era şi firesc, că unele boli ereditare umane par să fie rezultatul unei mutaţii în genele de control. Pînă acum însă nu s-a adus nici o dovadă concludentă.

MUTAŢIILE SOMATICE

Mutaţiile apar şi în celulele somatice şi sînt evident transmisibile celulelor-fiice. Genele cromozomiale sînt condiţionate de aceiaşi agenţi care induc şi mutaţiile germinale, cele mai cunoscute dintre ele fiind *anomaliile cromozomiale.* Survin oricînd, la începutul vieţii intrauterine sau mai tîrziu. Consecinţele sînt diferite. Accidentele timpurii duc la apariţia „mozaicurilor", cu ttft evantaiul de tulburări clinice ; cele tardive au urmări moderate sau , nu au deloc (aparent, cel puţin). S-a remarcat că îmbătrînirea este însoţită de o creştere a frecvenţei celulelor cu cromozomi mai puţini. Se pierd, din raţiuni greu de explicat, cromozomi *X* la femeie şi Y la bărbat. S-ar putea ca fenomenul să nu fie întîmplător, ci doar o supravieţuire preferenţială. Celulele cu anomalii autozomale şi, deci, cu tulburări metabolice profunde ar fi eliminate, în timp ce cromozomii de sex ar permite celulei să trăiască. Aceasta nu înseamnă neapărat că anomaliile cromozomiale sînt şi cauza îmbătrînirii.

Se pare că mutaţiile cromozomiale ar constitui şi una dintre primele etape ale cancerizării. în unele tumori maligne apar anomalii cromozomiale specifice. Dar... cu puţine excepţii, este greu de spus deocamdată dacă este vorba de un fenomen general sau de cazuri particulare. Cea mai importantă excepţie o constituie celebrul cromozom Ph_t (Philadelphia), din leucemia mieloidă cronică, care a „pierdut" o parte din braţele sale lungi. De fapt, nu le-a pierdut, ci au fost translocate pe alt cromozom. Cu toate acestea, nu anomalia cromozomială este cauza cancerului. Celulele citogenetic anormale sînt mai sensibile la virusurile cancerigene.

Despre mutaţiile genice ştim mult mai puţin. Sînt dealtminteri şi mult mai greu de descoperit. Trebuie să existe şi trebuie să fie destul de numeroase. Efectele lor sînt limitate la un anumit ţesut sau organ. Dintre tulburările atribuite acestor accidente, una singură este acceptată cu puţine rezerve : petele pigmentate.

MENDELISMUL

1900 marca nu numai începutul unui nou secol, ci — rămînînd pe poziţiile geneticii — separa două lumi : cea a biologiei clerice şi cea a noii biologii, a ştiinţei care de acum încolo va trăi profunda influenţă a geneticii. Spuneam, anterior, că în 1900 au fost redescoperite lucrările lui Gr. Mendel. Nu întîmplător aşa cum am fi tentaţi să credem.

în cei 35 de ani care trecuseră de la publicarea monumentalei „Cercetări asupra hibrizilor la plante" (1866), biologia pregătise drumul pentru înţelegerea concluziilor lui Mendel. Din această epocă, de sfîrşit de veac, au rămas în istoria ştiinţei cîteva momente hotărîtoare. Mai întîi „Morfologia generală" a lui Ernst Haekel (1866), în care se afirma că nucleul răspunde de ereditate. Puţin mai tîrziu, W. Roux (1883) afirma, în „Semnificaţia diviziunii cromozomilor", că aceste formaţiuni conţin determinanţi ereditari, aranjaţi succesiv. Era o idee revoluţionară, pe care o va confirma cîteva decenii mai tîrziu celebra echipă a lui Th. H. Morgan.

Nu este astfel de mirare că la sfîrşitul secolului trecut, destul de mulţi botanişti studiau hibridarea. Şi nu este astfel întîmplător că, aproape simultan, Hugo de Vries, Correns şi Tschermak au ajuns la aceleaşi concluzii : caracterele ereditare se supun unor legi bin/ definite (este vorba despre caracterele condiţionate de o singură genă).

De Vries experimenta entuziasmat, convins că a înţeles cîteva dintre marile enigme ale eredităţii, cînd profesorul Beyerinck din Delft i-a trimis următoarea scrisoare : „Ştiu că studiaţi hibrizii şi de aceea vă trimit alăturat lucrarea unui oarecare Mendel, apărută în 1865, lucrare pe care întîmplător o am, cu speranţa că v-ar putea interesa." De Vries a fost dezamăgit. Rezultatele lui erau similare cu cele ale lui Mendel. Fără să reamintească de uitatul călugăr din Brno, scrie (şi îi redau cuvintele, deoarece îşi păstrează întreaga validitate) : „Caracterele specifice ale organismului sînt compuse din unităţi separate. Aceste unităţi pot fi studiate experimental, fie prin fenomenele de mutabilitate şi variabilitate, fie prin producţia de hibrizi. In ultimul caz, se aleg, de preferinţă, hibrizii din părinţi care se deosebesc unul de altul printr-un singur caracter sau printr-un număr mic de caractere bine definite şi din care se consideră numai unul sau altul şi se omit celelalte. La hibrizi este vizibil sau dominant numai unul» dintre caracterele diferenţiale ale unuia dintre părinţi, în timp ce caracterul antagonist este în condiţie latentă sau recesivă." [1]. In aceeaşi lucrare el adaugă : „Totalitatea acestor experienţe stabilesc legea segregaţiei hibrizilor şi confirmă principiul pe care l-am exprimat şi anume că trăsăturile specifice sînt unităţi distincte."

Aşa cum era de aşteptat, în istoria ştiinţei a rămas Mendel. Dar aşa cum s-a spus de nenumărate ori, nici Gr. Mendel nici urmaşii lui din zorii acestui secol nu puteau să explice fenomenul de segregaţie. Curînd însă. în 1902, E. B. Wilson a sugerat o explicaţie extrem de simplă, separarea cromozomilor

materni şi paterni în timpul meiozei. A urmat, în ordinea firească a raţionamentelor, ipoteza că *particulele ereditare sînt situate pe cromozomi* (ipoteza Sutton-Boveri)[14]. A fost un moment de maximă importanţă pentru întreaga istorie a geneticii. De acum încolo se vor adăuga noi fapte care vor întregi imaginea noastră asupra universului genetic.

Era clar că fiecare individ are două gene, situate pe aceiaşi *loci* (poziţie) ai cromozomului, una pe cromozomul matern şi una pe cel patern şi că cele două gene pot avea, sau nu, aceeaşi informaţie genetică ; în primul caz individul este *homozigot,* în cel de-al doilea, *heterozigot.* Informaţia genetică poate fi *normală* sau *anormală.* Ca atare, indivizii sînt *homozigoţi normali, heterozigoţi* sau *homo- zigoţi anormali,* pentru o genă specifică. Această lege este valabilă numai pentru genele situate pe cei 44 de autozomi şi pentru genele situate pe cei doi cromozomi X. Genele se transmit mendeleean. Deoarece deseori urmărim numai efectele finale ale activităţii genelor, spunem că se transmit mendeleean caracterele. De fapt ne gîndim la gene.

Odată cu definirea celor de mai sus, se deschide larg perspectiva înţelegerii individualităţii şi a transmiterii caracterelor normale şi anormale. Totul poate fi redus la ceea ce s-a numit de nenumărate ori „loteria mendeleeană". în cursul formării celulelor germinale are loc *segregarea* (separarea) cromozomilor, în aşa fel încît fiecare celulă germinală matură (gamet) va primi numai un cromozom din fiecare pereche a celulei germinale primitive. întîmplarea decide care. Rezultatul final va fi un amestec de cromozomi materni şi paterni. Posibilitatea ca un spermatozoid, de pildă, să conţină numai cromozomii unuia dintre bunici este aproape nulă. Prin acest joc al întîmplării — să nu uităm că universul genetic uman cuprinde aproximativ 36 000 de gene şi că fiecare genă poate exista în mai multe variante — sînt posibile miliarde de combinaţii, atît de multe încît fiecare dintre noi are o structură genetică cu totul particulară. Iată de ce „de la plecare fiecare individ primeşte o moştenire genetică care este numai a lui". Iată de ce fiecare dintre noi are „de la plecare individualitatea lui biologică, singularitatea sa, unicitatea sa" [15]. Şi iată . de ce — sub raport genetic — nimeni nu este identic cu nimeni (dacă facenrabstracţie de gemenii monozigoţi). $

Unicitatea este, deci, produsul jocului repartiţiei cromozomilor şi al unei întîmplări, care este fecundaţia. Dacă

ovulul ar fi fost fecundat de oricare alt spermatozoid, s-ar fi născut alt individ, alt eveniment unic în istoria vieţii. Originea genelor acestuia nu mai are nici o importanţă. Universul genetic al individului este un mozaic de *gene dominante* şi *recesive* (o genă care se manifestă în formă heterozigotă este o genă dominantă, iar o genă care se manifestă numai în formă homozigotă este recesivă). Este o clasificare oarecum arbitrară, dictată de necesităţi practice,

14 **Crew, F.A.E., *Th Foundation of Genetics,* Pergamon Press, New York, 1966.**
15 **Rostand, J., *Ecrits sur l'hérédité,* Seghers, Paris, 1968, p. 163.**

deoarece în sens strict, conceptul de dominantă este criticabil, cu argumente solide. Mai întîi, deoarece, cu puţine excepţii, nu se cunosc homozigoţii pentru bolile genetice şi, ca atare, nu se poate verifica corespondenţa între cele două genotipuri (heterozigot şi homozigot anormal). Apoi, ori de cîte ori a fost posibilă deosebirea celor două genotipuri, homozigoţii pentru o genă defectivă prezintă tulburări mai grave decît heterozigoţii. Pentru a rămîne în

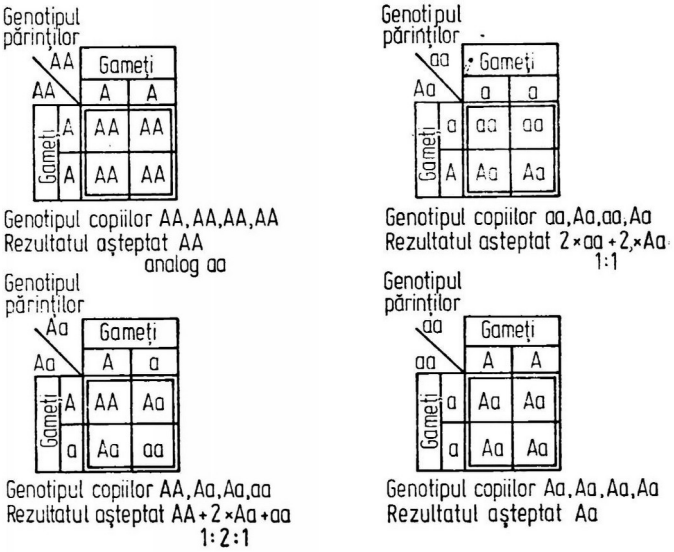


Fig. I. Calculul probabilităţilor de combinaţie pentru modul de transmitere dominant autozomal.

limitele definiţiei am fi obligaţi să postulăm un mod intermediar de ereditate, ceea ce ar fi imposibil[16].

Oricum, şansele de a moşteni o genă dominantă depinde de genotipul părinţilor. Aşa cum se vede din imaginile de la pag. 34 (fig. 1), în care am notat cu *A* gena dominantă şi cu *a* gena recesivă, şansa de a moşteni gena *A* oscilează între 50 şi 100%. In mod obişnuit,' cînd numai unul dintre părinţi este afectat, teoretic este heterozigot, riscul este de 1/2. Sexul copiilor nu are nici o importanţă. De foarte multe ori mutaţia respectă principiul : totul sau nimic. Foarte rar, din raţiuni necunoscute, purtătorul unei mutaţii poate fi sănătos, dar are copii anormali. Există în istoria geneticii numeroase şi impresionante malformaţii transmise de-a lungul a nenumărate generaţii. în acest sens este celebru prognatismul familiei de Habsburg. Dezvoltarea exagerată a maxilarului însoţită de o îngroşare neobişnuită a buzei inferioare s-a transmis cîtorva generaţii de-a lungul a trei secole. La unii dintre membrii acestei familii s-au adăugat şi alte mici malformaţii.

Şt. A. Milcu şi colab. au studiat (1965) [17] o malformaţie gravă a extremităţilor, caracterizată prin absenţa unor degete şi fuziunea altora, prezentă în cinci generaţii, la cel puţin 30 de membri ai aceleiaşi familii.

Faţă de transmiterea dominantă, ereditatea recesivă este simplă. Caracterul recesiv nu apare decît la homo- zigoţi. în mod necesar, ambii părinţi

16 **Fuhrmann, W., Vogel F., *Genetic Counşeling,* Springer Verlag, New York, Heidelberg, Berlin, 1976, p. 18. J**

17 **Milcou, S. M., Neguş, N., Dumitrescu-Ciovîrnache, M., Ispas, I., Iliescu, I., Nicu, M., Maximilian, C., *Quelques observations sur une famille à ectrodactylie, Rev. Roum. Embriol., Cytol,* Bucureşti, 1965, 2, 1, 1.**

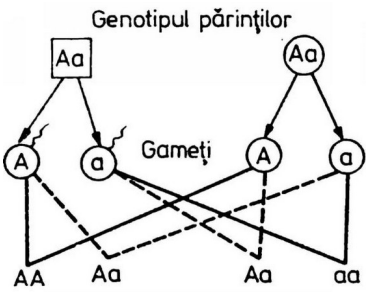
sînt heterozigoţi sau eventual homozigoţi. Riscul de a avea copii anormali este condiţionat de structura genetică a părinţilor. In ipoteza în care unul este homozigot anormal, iar celălalt este homozigot normal „toţi copiii vor fi heterozigoţi. Dacă unul este homozigot, iar celălalt heterozigot, jumătate vor fi heterozigoţi şi jumătate afectaţi. în mod excepţional,

ambii părinţi pot fi homozigoţi anormali şi, firește, toţi copiii vor fi afectaţi (fig. 2).

Fig. 2. Exemplul cel mai obişnuit de transmitere recesivă autozomală.

Din punct de vedere genetic, există un număr considerabil de boli receşive, aproximativ 950. (în acest grup se înscriu majoritatea erorilor metabolice.) De exemplu, pe cromozomul de sex *X* se găsesc alături de gena sexuali- zată şi numeroase gene somatice, gene care pot suferi mutaţii. Manifestarea fenotipică a unei gené somatice depinde de natura genei şi de sexul purtătorului. Dacă mutaţia este recesivă, ea va rămîne „tăcută" în organismele *XX* deoarece acţiunea ei va fi echilibrată de gena normală de pe cromozomul omolog. Pe cromozomul Y nu există însă o regiune omoloagă şi, implicit, orice mutaţie de pe X se manifestă fenotipic la bărbaţi. De aceea, aceasta este una dintre marile particularităţi, mutaţiile se observă aproape întotdeauna la bărbaţi şi sînt transmise de femei aparent normale. De aici se deduc cu uşurinţă particularităţile acestui mod de transmitere. Este evident că taţii afectaţi vor avea numai fete heterozigote şi numai băieţi normali (dacă mama este homozigot normală). In ipoteza în care mama este heterozigot şi tatăl normal, fetele vor fi normale şi jumătate dintre băieţi anormali. Bineînţeles jumătate dintre fete vor fi purtătoare.

O ultimă eventualitate, rară dealtminteri, o constituie femeile afectate genetic căsătorite cu bărbaţi normali genetic. Toţi băieţii vor fi anormali şi toate fetele heterozigote.



Un alt exemplu. Pe cromozomul Y se găsesc puţine gene care intervin în procesele somatice (dacă cumva se

găsesc). In cursul deceniilor s-au descris mai multe mutaţii, dar cu o singură excepţie, şi aceasta discutabilă, toate celelalte au fost infirmate. In ipoteza în care există totuşi asemenea mutaţii, ele prezintă două particularităţi :

- se transmit exclusiv pe linie masculină (numai bărbaţii au Y) ;
- femeile nu sînt niciodată bolnave.

UN EVENIMENT MAJOR — NAŞTEREA CITOGENETICII

în cea de-a doua jumătate a secolului trecut, pornind de la tot ceea ce veacul său adusese în biologie, A. Wêis- mann stabilea jaloanele teoriei cromozomice a eredităţii. El scria : „Din strălucita serie de cercetări asupra fecun- daţiei, începute de Auerbach şi Bütschli, continuate de Hertiwig, Fol şi Strasburger pînă la Van Breneden... din aceste cercetări, spun şi din considerente teoretice avansate de Pflüger, Nägeli şi de mine însumi, decurge cel puţin un rezultat sigur şi acest rezultat este existenţa unei substanţe ereditare, a unui vehicul material al tendinţelor ereditare şi faptul eă această substanţă este continuată în nucleul celulei germinative şi în acea parte a filamentului nuclear care, în anumite momente, îmbracă forma unor anse sau bastonaşe scurte (cromozomi)" [18].

Aşa cum remarca J. Rostand „această construcţie teoretică, în ciuda imperfecţiunilor sale reprezintă o tentativă remarcabilă şi pe alocuri profetică. Mai bine decît oricine, Weismann a presimţit extraordinara complexitate, prodigioasa arhitectură a substanţei ereditare sau cromozomice. El a bănuit discontinuitatea esenţială şi minusculele elemente în care se descompun (particule reprezentative sau determinante) anunţă deja, într-o anumită măsură, genele morganiene" [19].

Citogenetica modernă a început cu T. H. Morgan. El era embriolog şi lucra la Universitatea Columbia, cînd a auzit despre mutaţii. Subiectul 1-a captivat. După îndelungate căutări a ales ca animal de experienţă musculiţa de oţet — drosofila — şi a încercat să obţină, modificînd condiţiile de mediu, mutaţii. In 1910 avea deja 40 de exemplare mutante cărora le dăduse nume ciudate : Tom Degeţelul, Ochii roz... Nu-1 interesa numai mutaţia ca atare, numai efectele ei îndepărtate, ci şi modul de transmitere. Astfel, a descoperit ereditatea legată de sex. Tot în laboratorul lui Morgan, un alt cercetător, H. Sturtenvant, a postulat că genele sînt dispuse linear în cromozomi. Lui Morgan îi datorăm una dintre cele mai fecunde idei din istoria geneticii, ideea că fiecare cromozom conţine un număr exact de gene şi că genele pot fi localizate într-o anumită regiune cromozomială.

în 1933, Bridges şi Painter descopereau în celulele glandelor salivare ale larvelor de drosofilă cromozomii giganţi, de 300 de ori mai mari decît cromozomii obişnuiţi. Aceşti cromozomi sînt constituiţi din benzi transversale care corespund genelor. Ceea ce Morgan bănuise — succesiunea normală a genelor — demonstrau Bridges şi Painter. Cu Morgan, citogenetica clasică dăduse tot ce putea. Dăduse fără îndoială enorm, asigurase geneticii un instrument de lucru remarcabil, modificase gîndirea biologică. Rămîneau însă nenumărate incertitudini: Nu se ştia cu siguranţă numărul de cromozomi al celor pai multe specii şi nu se ştia nimic despre structura lor. Toţi biologii

18 **Rostand, J., op. *cit.*, p. 171.**
19 **Rostand, J., *op. cit.*, p. 173.**

credeau că omul, de pildă, are 48 de cromozomi, aşa cum „se stabilise" la începutul secolului.

In 1956 s-a descoperit numărul de cromozomi ai omului. Nimeni nu se aştepta la o asemenea veste. Dealtmin- teri, mulţi se îndoiau că vom reuşi „să vedem" cromozomii omului, în acest secol. „Propria-mi atitudine este tipică în această privinţă", spunea Ford, în 1959, unul dintre pionierii noii citogenetici. „într-o zi am primit vizita unui chirurg din Oxford, care se interesa de preparatele cu tubi seminiferi pe care le făceam din loturi de şoareci... El ne-a propus să ne furnizeze material uman. I-am mulţumit fireşte, dar în sinea mea mă gîndeam cam aşa : va fi interesant să studiem cromozomii umani atunci cînd vom avea ceva mai puţin de lucru, întrucît fiecare ştie că numărul diploid al acestor cromozomi este 48 şi avem foarte puţin de aflat despre ei la ora actuală." [20].

Ford se înşela, ca toţi cei care studiau cromozomii dro- sofilei şi ai porumbului. Ei nu bănuiau că, în 1959, se va scrie una dintre cele mai importante pagini din istoria biologiei. Atunci, o mică echipă de citogeneticieni francezi, alcătuită din Turpin, Le jeune şi Gautier anunţă că copiii cu sindrom Down au 47 de cromozomi. Descoperirile vin ca o avalanşă. Pretutindeni se căutau noi modificări cro- mozomiale, noi sindroame.

„Pentru un om de vîrsta mea, adăuga Rostand, care a cunoscut perioada resemnării, ba chiar a descurajării în ceea ce priveşte cromozomii umani, surpriza de a afla că, după scîncetul linui prunc, clinicianul este astăzi în stare să diagnosticheze pierderea braţului unui anumit cromozom, este imensă."

La începutul acestui deceniu s-a descoperit că tot'i cromozomii sînt constituiţi dintr-o serie caracteristică de benzi, care reaminteau de cele văzute la cromozomii giganţi ai drosofilei (fig. 3). Un nou moment de entuziasm. Dintr-o dată citogenetica şi-a revizuit metodele. Avea posibilitatea de a studia structura fină a cromozomilor, de a vedea ceea ce nu putea remarca cu mijloacele tradiţionale. Primii mari beneficiari sînt evoluţionişti. Ei află, cu oarecare uimire, că apariţia unei specii poate fi finalul unei singure modificări de structură cromozomială (v. cap. *Drumurile evoluţionismului).* Iar medicina face un nou efort de adaptare. Pe lista bolilor cromozomiale se adaugă noi entităţi, iar vechile sindroame sînt subdivizate în funcţie de dimensiunea modificării cromozomiale ; se conchide că anomaliile cromozomiale sînt una dintre cauzele majore ale malformaţiilor congenitale, ale sterilităţii şi ale inter-sexualităţilor. Capitolul abia se scrie. Ar fi prea devreme să spunem ce a însemnat studiul benzilor cromozomiale pentru biologie şi medicină. Dar este mai presus de orice îndoială că este numai o etapă. Cîndva, în deceniile următoare, cînd vor fi localizate toate genele şi iè va determina orice modificare cantitativă a lor, cercetările de azi vor fi reamintite doar de istoria ştiinţei.

---

20 **Rostand, J., *Corespondența unui biolog,* Edit. ştiinţifică şi enciclopedică, Bucureşti, 1975, p. 124.**

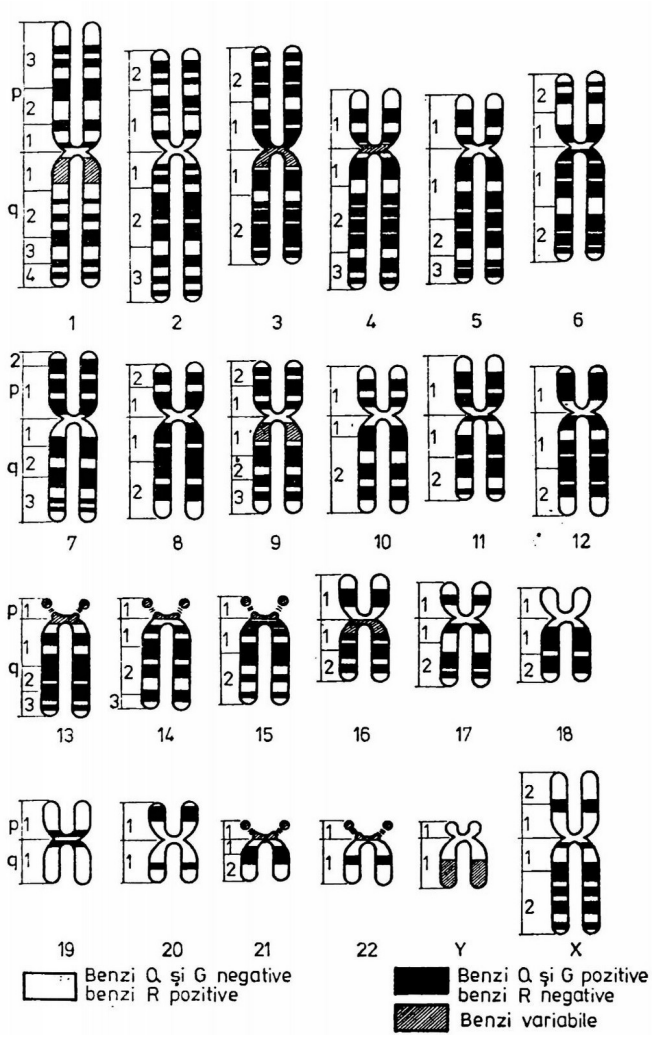


Fig. 3. Reprezentarea diagramatică a benzilor cromozomiale.

X şi Y

în 1908, E. B. Wilson încerca să rezolve una dintre marile necunoscute ale biologiei. „Rezultă sexul — aşa cum s-a crezut foarte mult timp — dintr-un răspuns al organismului la Stimuli externi sau este ordonat de factori interni şi, dacă este aşa, care este natura lor ?" Cu 12 ani mai înainte, tot el conchidea că „sexul nu este determinat ereditar, ci prin efectul combinat al condiţiilor externe" K De data aceasta îşi schimbase părerea. Sexul este determinat de factori interni existenţi în celulele germinale. Nici n-ar fi putut formula altă ipoteză ! în cursul ultimilor ani ai deceniului 1 a fost descoperit un cromozom particular cu rol necunoscut. Poate tocmai de aceea a fost numit cromozomul X. Importanţa lui fusese bănuită încă din 1901 de biologul american McClung. Wilson spunea atunci : „Noi ştim că singura calitate care separă membrii unei specii este aceea a sexului. Şi diferenţierea ar putea fi atribuită misteriosului X !"[21]. în acelaşi deceniu s-a descoperit şi cel de-al doilea determinant al sexului, cromozomul Y.

Faptele s-au acumulat rapid şi convingător. în jurul anului 1920 era o certitudine că sexul organismelor superioare este determinat de cromozomi, în

21 **Wilson, E. B., *The Cell in Development and Heredity,* Mac- Millan, New York, 1925.**

momentul fertilizării. La cele mai multe specii, masculul are doi cromozomi diferiţi, XY, şi femeia doi X *(XX).* Nimic mai firesc decît concluzia lui Wilson : „Natura ne oferă într- adevăr o serie de experimente, realizate sistematic pe scară largă, care oferă date cruciale asupra relaţiei dintre cromozomi şi ereditate." [22] De atunci, nimeni n-a mai pus la îndoială rolul cromozomilor de sex în diferenţierea sexuală.

DETERMINAREA CROMOZOMIALĂ A SEXULUI LA OM

Orice femeie normală are doi cromozomi X, iar orice bărbat un singur X şi un singur Y. în timpul formării gârneţilor (ovulelor şi spermatozoizilor), numărul total de cromozomi se înjumătăţeşte şi astfel fiecare celulă germi- nală matură are, pe lîngă cei 22 de *autozomi* şi un singur cromozom de sex — ovulele întotdeauna au *X,* iar spermatozoizii fie un *X,* fie un Y. Sexul produsului de concep-

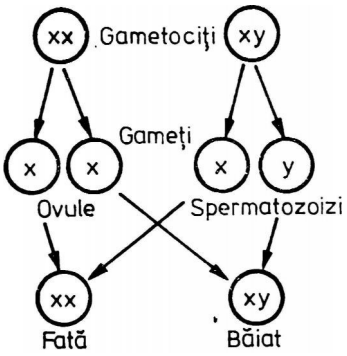


Fig. 4. Mecanismul determinării cromozomiale a sexului.

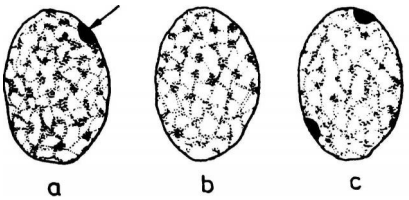
ţie depinde exclusiv de natura cromozomului de sex, al spermatozoidului fecundat (fig. 4). Teoretic, va rezulta un număr egal de fete şi de băieţi. Toate celulele unui organism vor avea aceeaşi structură, fie *XX,* fie XY, cu excepţia gârneţilor şi a unor tulburări genetice despre care se va vorbi mai tîrziu.

Ideea că diferenţierea sexuală nu se opreşte la nivelul organelor genitale şi al comportamentului, ci coboară adine spre unităţile „elementare" ale organismului, celulele, era firească. Era firească, deoarece fiecare sex are gonozomi caracteristici, în fiecare celulă a unei femei există doi cromozomi *X* şi în fiecare celulă a unui bărbat un cromozom X şi unul Y. *Aceasta este de fapt teoria* cro- *mozomică a eredităţii.* Nu cumva — întrebarea revenea mereu în genetică — celulele feminine sau masculine prezintă particularităţi ? Era greu de presupus, dar nu era exclus. La începutul secolului, Ramon y Cajal descoperea, în neuronii cîinelui, o mică formaţiune cu localizare specifică. Observaţia venea însă prea devreme. Nimeni nu era pregătit s-o interpreteze corect. După 40 de ani, formaţiunea a fost redescoperită în neuronii pisicilor femele.

H.L. Barr şi E.G. Bertram au căutat prezenţa ei şi la mascul, tot în neuroni. Era absentă. Era o primă indicaţie că o femelă este o femelă în toate celulele ei, după cum un mascul este un mascul în toate celulele lui. Se pare,

22 **Wilson, E. B., op. *cit.***

Fig. 5 Cromatina sexuală ; o — celulă cu un singur corpuscul cromatinian ; b — celulă fără corpuscul ; c — celulă cu doi corpusculi cromatinieni.



scriau ei, „că nu toţi ştiu că sexul unei celule somatice atît de mult diferenţiată, cum este neuronul, poate fi detectat cu un echipament simplu, cum este microscopul, după colorarea obişnuită a ţesutului !" Aşa fusese detectată *cromatina sexuală.* Indicaţia a devenit curînd o certitudine : aceeaşi formaţiune este prezentă şi în toate celelalte celule ale femeii. Formaţiunea a fost numită *cromatină sexuală* şi, de atunci, a devenit o parte a geneticii, în general, şi umane, îndeosebi. A fost o descoperire care a extins brusc orizontul cunoaşterii umane, a dat o nouă dimensiune geneticii medicale (fig. 5).

Dar ce este cromatina sexuală ? O mică formaţiune triunghiulară sau planconvexă, cu diametrul variind între 0,7—1,2 microni, lipită de cele mai multe ori de faţa internă a membranei nucleului celular. Este prezentă la toate mamiferele femele, cu excepţia oposumului, într-un număr variabil de celule, cel puţin 20%. Lipseşte deci la toţi bărbaţii normali. Normali, deoarece există bărbaţi *cromatin-pozitivi* (cu cromatină sexuală), după cum există şi femei *cromatin-negative* (fără cromatină sexuală). Aproape întotdeauna femeile şi bărbaţii cromatin-pozitivi au o singură formaţiune. Extrem de rar apar femei şi bărbaţi cu două formaţiuni. <

Cromatina sexuală a fost descoperită înainte de punerea la punct a metodelor de studiu a cromozomilor. De aceea, interpretarea ei iniţială a fost eronată. S-a crezut că femeile cromatin-negative ar avea o structură cromozomială masculină *(XY).* Mai tîrziu, faptele s-au clarificat.

Sînt cromatin-pozitive toate organismele cu doi cromozomi X şi sînt cromatin-negativi toţi indivizii cu un singur X, indiferent de numărul gonozomilor Y. S-au explicat, de asemenea, şi variaţiile numerice ale corpusculilor cro- matinieni. Numărul lor este egal cu numărul cromozomilor X —1. Deci o femeie normală, XX, sau un bărbat, XXY, sînt cromatin-pozitivi, cu o singură formaţiune. Femeile XXX sau bărbaţii XXXY au două cromatine sexuale. Apei, femeile cu un singur X şi cazurile excepţionale cu XY, bărbaţii XY şi XYY sînt cromatin-negativi. Această regulă este valabilă numai pentru organismele diploide cu 46 de cromozomi. Ea se modifică la cele poliploide — cu mai multe seturi de cromozomi — dar ele sînt atît de rare la om, încît au numai o importanţă teoretică.

Dimorfismul sexual este prezent şi în anumite globule albe, mai exact în polimorfonucleare. La organismele XX apare o formaţiune tipică numită foarte sugestiv, datorită formei sale, „băţ de tqbă" sau, mai simplu, „nodul de sex",

Are un „cap" cu diametrul de 1,5 microni şi este prins prin- tr-un filament subţire de unul dintre lobii nucleului (fig. 6).

Cromatina sexuală este deci o particularitate a indivizilor XX. De ce numai a lor ? Explicaţia este simplă. Un organism are nevoie de un singur X. Celălalt, sau ceilalţi, se inaetivează, se condensează curînd după naştere şi formează cromatina sexuală. Inactivarea are un caracter în- tîmplâtor. Formează cromatina sexuală fie X-ul matern, fie X-ul patern. Toate celulele-fiice vor păstra imaginea primului eveniment. Aşa încît, o femeie normală este de fapt un mozaic format din celule în care funcţionează un X, matern, de pildă, alături de celule în care funcţionează celălalt X. Este cert că este aşa, deoarece, dacă ar fi activi

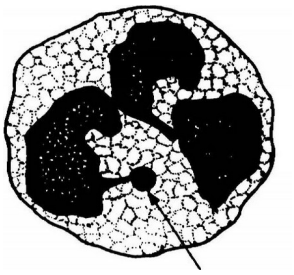


Fig. 6. Leucocit cu „băţ de tobă".

ambii gonozomi *X,* atunci la femeie ar exista o cantitate dublă de enzime (este vorba, firește, numai despre enzimele controlate de genele situate pe *X).* Or, cantitatea de enzime este egală la ambele sexe.

Evidenţierea cromatinei sexuale face parte acum dintre metodele de rutină ale geneticii. Ea are însă limite : se poate determina numărul gonozomilor X, dar niciodată cel al gonozomilor Y. O femeie cromatin-negativă poate fi la la fel de bine 45X, adică are un singur gonozom X sau XY. La fel, în faţa unui bărbat cromatin-pozitiv se naşte aceeaşi întrebare : este XX, posibilitate excepţional de rară, *XXY* sau XXYY ? Bineînţeles, ar fi foarte simplu să studiem cromozomii. In practică nu este însă atît de uşor. Pentru aceasta, genetica avea nevoie de o tehnică curentă şi din nou hazardul a ajutat-o !

T. Caspersson a remarcat, din întâmplare, că un anti- malaric banal, atebrina, are o proprietate ciudată. Se fixează preferenţial pe anumite zone ale cromozomilor. în lumină ultravioletă apar zone fluorescente şi mai puţin fluorescente. în mod cu totul particular, atebrina se fixează pe braţele lungi ale Y-ului. Pornind de aici, P.L. Pe- arson (1970) a vrut să vadă dacă nu cumva, folosind aceeaşi tehnică, nu apare „ceva" caracteristic în nucleii celulelor din mucoasa bucală. Spre surprinderea lui, la bărbaţi se vede un punct intens luminos care a primit numele de corpusculul *F.* La femeie este constant absent. Mai mult, la bărbaţii YY apar doi corpusculi. Dintr-o dată citogenetica a descoperit mijloacele de a stabili, cu certitudine, simplu

şi elegant, numărul cromozomilor de sex.

*

Th. H. Morgan şi colegii lui descoperiseră existenţa anomaliilor cromozomiale şi impactul lor asupra dezvoltării, în accepţiunea ei cea mai largă. Dacă toate speciile au un punct de plecare comun, universul lor genetic ar trebui să aibă o organizare similară. în deceniul al treilea al secolului nostru ideea era şocantă, dar plauzibilă. Dacă mutaţiile sînt un fenomen universal, de ce n-ay fi şi aberaţiile cromozomiale ? Se poate presupune, deci; că unele dintre malformaţiile grave ar fi consecinţa unui asemenea accident. în 1932, P. J. Waardenberg a sugerat citologilor să studieze cromozomii sindromului Down, să vadă dacă nu cumva există cromozomi în plus sau în minus sau, dacă nu cumva, un cromozom a fuzionat cu alt cromozom. El presupunea că sindromul Down ar fi condiţionat de un exces de material genetic. Ideea lui n-a avut nici un ecou. Dar Waardenberg a avut dreptate. în 1959, în istoria biologiei începea un capitol nou, cu repercusiuni neaşteptate. Cădeau ultimele bariere ale curentului antigenetic (deşi se mai auzea, ici şi colo, că nu există -cromozomi, că ceea ce se vede sînt artefacte). Mult mai importante au fost urmările practice. Cîteva sindroame cunoscute de clinicieni, atribuite celor mai variate cauze, devin modele de boli cromozomiale. în acelaşi timp se anunţă noi entităţi. Lumea medicală este entuziasmată şi, bizar, speriată. Entuziasmată, deoarece începe să înţeleagă originea multor sindroame malformative, şi speriată, deoarece, brusc, îşi dă seama că medicina modernă înseamnă genetică. Limitele, şi aşa greu de definit, ale medicinii se extind uimitor de mult.

Descoperirile vin în lanţ. Ele nu pot fi ordonate decît dacă se cade de acord asupra unui sistem de clasificare a cromozomilor umani. Prima conferinţă internaţională de citogenetică a avut loc la Denver (California, 1960). Atunci, cei 46 de cromozomi au fost împărţiţi în 7 grupe, de la *A* la G, fiecare grupă avînd un număr specific de perechi cromozomiale. Clasificarea a fost ameliorată, apoi, de mai multe ori.

ACCIDENTELE (ANOMALIILE CROMOZOMIALE)

In toată perioada de fertilitate, femeia elimină, periodic, lunar, un ovul. Tot de la pubertate, bărbatul produce permanent, într-un flux neîntrerupt, spermatozoizi. Atît ovulul, cît şi spermatozoidul sînt rezultatul final al unor diviziuni celulare în cursul cărora numărul de cromozomi se reduce (fenomen numit *meioză).* Totul implică o exactitate desăvîrşită. Şi de cele mai multe ori aşa se întîmplă. Dar accidentele fac parte şi din natură. Se poate întîmplă ca separarea cromozomilor în timpul diviziunii să nu se facă corect, astfel încît într-o celulă-fiică să treacă doi cromozomi, iar în cealaltă nici unul....

Intervine apoi hazardul. Dacă un spermatozoid cu 24 de cromozomi va fecunda un ovul normal, produsul de concepţie va avea un cromozom mai mult. Dacă el va trăi

Fig. 7. Model pentru formarea anomaliilor cromozomiale.

sau nu, va depinde de cromozomul implicat. Pentru a simplifica faptele, iată un model de formare a anomaliilor cromozomilor de sex (fig. 7). Mai rar, accidente similare survin după fecundare. De data aceasta celula are însă 46 de cromozomi. în urma neseparării cromozomilor unei perechi oarecare, vor rezulta două celule diferite, una cu 47 şi una cu 45 de cromozomi. Dacă nu se mai întîmplă nimic deosebit, organismul va fi constituit din celute cu număr inegal de cromozomi (mozaic)[A].

Anomaliile cromozomiale sînt rare, dar nu excepţional de rare. După numeroşi ani de eforturi sistematice, făcute în multe colţuri ale lumii, s-a ajuns la concluzia că la fiecare 1 000 de nou-născuţi, 3 au o aberaţie a cromozomilor de sex :

bărbaţi 47, XYY 0,09% bărbaţi 47, *XXY* 0,10% femei 45, *X* 0,02% femei 47, XXX 0,08%

O singură grupă de anomalii este inferioară aşteptărilor, cea a femeilor cu un singur cromozom X. Explicaţia este simplă : imensa lor majoritate a fost eliminată la începutul vieţii lor intrauterine.

Spermatozoid	Ovul	
	xx	o
x	xxx	xo
y	xxy	yo

Nu am inclus în acest tabel o anomalie „ciudată" — femeile *46, XY.* Incidenţa lor este însă foarte mică : 1/10 000.

Dintre aberaţiile autozomale, una singură este mai des întîlnită : *trizomia 21 (sindromul Down).* Frecvenţa este aceeaşi în toate colţurile lumii, indiferent de ţară, condiţii sociale ori localizare climatică pe glob : 1/700 nou-născuţi. Toate celelalte sînt extrem de rare.

Există, bineînţeles, şi numeroase anomalii structurale. Şi ele se întîlnesc sporadic.

Cumulînd toate accidentele cromozomiale cu efecte negative se ajunge la 0,5% sau ceva mai mult (R. Berger, 1975).

Erau primele date. Metodele ulterioare, mai fine, au demonstrat că estimările primare sînt inferioare realităţii, deoarece unii copii cu malformaţii grave sînt şi ei, de fapt, purtători ai unei aberaţii cromozomiale — insesizabilă atunci, cu tehnicile utilizate. Este iminentă o reevaluare a frecvenţei acestora, estimînd că în curînd se va demonstra existenţa, la cel puţin 0,8—1% dintre toţi nou-născuţii, a unei modificări cromozomiale, cu efecte evident nefavorabile.

Cu relativ puţine excepţii (este vorba despre accidentele care survin după fecundare), accidentele cromozomiale sînt prezente în momentul concepţiei. Destinul embrionului va depinde de numărul cromozomilor ' supranu- merar sau lipsă, de natura lor, de dimensiunile' aberaţiei.

S-a remarcat că 25%, sau poate 50% dintre produşii de concepţie se pierd în primele luni de viaţă intrauterină. Fenomenul a fost remarcat în multe specii animale, inclusiv la om. S-a bănuit, la început, că selecţia naturală „trebuie" să elimine eşecurile — embrionii anormali. Fireşte, nu pe toţi, ci preferenţial, pe cei cu anomalii majore, care oricum ar fi dispărut curînd după naştere. Studiul acestor embrioni eliminaţi a demonstrat că premisa este corectă : imensa lor majoritate au malformaţii importante, iar procentul cel mai mare al acestor malformaţii — 99% — este întîlnit printre embrionii care mor în primele trei săp- tămîni, pentru ca apoi să scadă, substanţial şi progresiv, cu vîrsta.

Nu rareori s-a sugerat că moartea intrauterină ar fi condiţionată genetic. Nici una dintre aceste ipoteze nu a putut fi însă confirmată. Descoperirea cromozomilor a deschis un capitol nou şi fecund în genetică. Pentru prima dată a devenit evident că accidentele cromozomiale sînt responsabile de o mare parte dintre avorturile spontane.

Datele sînt edificatoare : aproape 80% dintre embrionii mai mici de 2 luni sînt purtătorii unei anomalii cromozomiale ; printre embrionii mai mari, procentul scade la 25% ; aproape întotdeauna este vorba despre anomalii numerice (Boué, 1973).

Dar nu toţi embrionii anormali dispar. O parte, în funcţie de natura cromozomului implicat, supravieţuiesc furtunii începutului şi se dezvoltă cu preţul unor malformaţii, mai mult sau mai puţin grave. Uneori, ei vor fi descoperiţi tîrziu, la pubertate, sau după aceea ; alteori, nu vor fi descoperiţi niciodată ; iar, în alte cazuri, complexitatea malformaţiilor este atît de evidentă, încît existenţa aberaţiilor cromozomiale este bănuită imediat după naştere.

Ca un principiu general, anomaliile cromozomilor de sex au efecte mult mai puţin importante decît cele auto- zomale. Ele tulbură electiv dezvoltarea gonadelor şi facultativ dezvoltarea psihică. Face excepţie numai aberaţia 45,X- copiii au numai un singur cromozom de sex X. Copiii cu această anomalie au numeroase malformaţii caracteristice [23].

Din această prezentare succintă se desprind cîteva dintre marile idei pe care medicina le datorează citogene- ticii şi pe care le prezentăm în continuare.

Numeroase sindroame pe lîngă care medicina a trecut în repetate rînduri sînt expresia unei anomalii cromozomiale numerice sau structurale. Foarte probabil, numeroase alte malformaţii complexe, deseori letale, care nu au nici o explicaţie sau care, în lipsa altei ipoteze, sînt atribuite mediului, au aceeaşi origine. Nu ar fi exclus ca în viitorul apropiat să se ajungă la concluzia — firească pentru un genetician — că marea majoritate a malformaţiilor congenitale sînt genetice sau parţial genetice, ceea ce implică şi un coeficient mezologic important.

23 **Milcu, Şt. M., Maximilian, C., Ionescu, B., *Endocrinopatiile genetice,* Edit. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1968.**

Fiecare anomalie cromozomială antrenează un tablou clinic mai mult sau mai puţin caracteristic. Uneori consecinţele sînt atît de uniforme — atît cît se poate vorbi de uniformitate în biologie — încît toţi bolnavii au un „aer comun". Similitudinile trec frontierele raselor : toţi copiii cu sindrom Down seamănă între ei, indiferent dacă s-au născut în sahelul sudsaharian sau într-un mare oraş european ; privit de pe alte poziţii, cele ale evoluţionismului, este o nouă dovadă a unităţii noastre de specie.

Datorită citogeneticii, medicina a înţeles că sterilitatea — o problemă mereu actuală — este şi ea mult mai des decît s-a crezut vreodată, urmarea accidentelor cromozomiale. Nu de puţine ori se întîlnesc bărbaţi aparent normali, cu variate tulburări de dinamică sexuală, cu un cromozom *X* suplimentar sau cu un Y în plus. Sterilitatea poate fi la fel de bine şi consecinţa unei redistribuiţii (alta decît cea normală) a materialului genetic al unuia dintre părinţi. Ei sînt aparent normali, dar toţi produşii lor de concepţie vor fi eliminaţi la începutul vieţii intrauterine.

Tot citogenetica a demonstrat că numeroşi înapoiaţi mintali au o anomalie cromozomială oarecare. De asemenea, un procent relativ mic dintre bolnavii cu tulburări psihice majore au o aberaţie a cromozomilor de sex.

Citogenetica a micşorat permanent cîmpul necunoscutelor medicinii şi biologiei. Şi acesta este numai începutul. Cînd va exista posibilitatea să se studieze genele, se va descoperi, încă o dată, că din punctul de vedere biologic, ereditatea are un rol important în întreaga noastră evoluţie individuală.

LOCALIZAREA GENELOR

Iată una dintre cele mai grandioase aventuri ale geneticii, una dintre paginile care deschid marele capitol al controlului eredităţii.

Genetica moleculară ştia relativ mult despre gene, despre structura şi funcţia lor, dar — cu puţine excepţii — nu ştia aproape nimic despre localizarea lor în cromozomi. Cum poţi oare să stabileşti locul pe care îl ocupă o genă în cromozomi, cînd nu ştii exact cîte gene sînt ? Apoi, cum poţi să precizezi poziţia genelor, cînd nu cunoşti decît rolul unui procent aproape neglijabil dintre ele ?

La începutul cercetărilor, geneticienii erau realmente fericiţi dacă puteau spune că o genă este autozomală sau gonozomială. Ei operau, atunci, doar cu mutaţii cu efecte detrimentale, mai mult sau mai puţin evidente, făceau arbori genealogici şi analizau modul de transmitere a caracterelor ereditare.

In acest fel au reuşit să demonstreze că hemofilia sau daltonismul — pentru a nu reaminti decît două dintre cele mai celebre exemple — sînt situate de gonozomul *X.* Munca lor se putea spune că era uşoară, deoarece aveau suficient de multe familii de investigat, iar transmiterea mendeleeană era clară. Metoda în sine nu putea să rezolve însă decît o parte neînsemnată din marele număr de mutaţii.

Mult mai confuză era poziţia gonozomului Y. Deşi, aparent, situaţia ar fi trebuit să fie clară : un caracter condiţionat de o mutaţie localizată pe Y se transmite numai din tată în fiu, de-a lungul unui număr mare de generaţii, dacă bineînţeles purtătorii sînt fertili. Dar, după numeroase cercetări, a devenit cert că o singură mutaţie pare să îndeplinească această condiţie : aceea care determină dezvoltarea exagerată a părului din urechi. Atît !

Pentru localizarea mutaţiilor autozomale nu exista nici o soluţie.

Situaţia s-a schimbat radical în ultimii ani. Ea este rezultatul a două realizări tehnice remarcabile : prima este ameliorarea culturilor de celule, mai exact abilitatea de a fuziona celule cu origini diferite, iar a doua, identificarea exactă a tuturor perechilor de cromozomi.

Celulele animale cresc în culturi de cel puţin 60 de ani. Dar este vorba de culturi de ţesuturi şi nu culturi de celule, adică de populaţii constituite din indivizi. Obţinerea de culturi de celule a făcut posibilă catagrafierea genelor. Totul a început în 1960, cînd cercetătorii Barski, Sorieul şi Cornefert au descoperit că din amestecul a două linii celulare de şoarece a apărut o linie nouă, al cărei număr de cromozomi corespunde sumei cromozomilor celor două linii iniţiale. Celulele noii linii s-au născut în cercetările de laborator, din fuzionarea a două celule. Fiecare celulă hibridă avea un singur nucleu. Surprinzător, ea era capabilă să se dividă, păstrîndu-şi tot materialul genetic. Şapte ani mai tîrziu, Boris Ephrussi şi colegii lui au făcut o observaţie senzaţională, în accepţiunea cea mai strictă a cuvîntului : pot fuziona nu numai celule somatice din aceeaşi specie — om-om sau şoarece-şoarece de exemplu — dar şi celule din specii diferite — om-şoarce, de pildă. Hibrizii au însă o ciudată particularitate : pi€&d rapid o parte din cromozomi. Eliminarea cromozomilor nu este totală pentru că, după o reducere iniţială masivă, numărul de cromozomi se stabilizează. Eliminarea are un caracter preferenţial. In fuziunile interspecifice se pierd îndeosebi cromozomii unei specii. Astfel, în hibrizii de celule om- şobolan sînt expulzaţi cromozomii şobolanului.

Se studiază biochimic un număr de enzime şi se determină cariotipul. Dacă o enzimă dispare şi, paralel, a fost eliminat un cromozom dat, se conchide că gena este situată pe acel cromozom.

Barbara Migeon şi Mary Weiss au reuşit să localizeze o genă pe o cale diferită. In experienţe — rămase înscrise în istoria geneticii — au hibridat celule de şoarece deficiente pentru o enzimă — timidin-kinaza — cu celule umane normale. Celulele formate au început să elimine treptat cromozomii umani. Şi i-au expulzat pe toţi, cu excepţia unuia singur, a cromozomului *17.* în acest timp, enzimă era prezentă în celulă. Ultimul cromozom nu mai „putea" fi eliminat, deoarece celula ar fi murit. S-a produs deci un fenomen de selecţie. Important, în contextul de faţă, este faptul că gena a fost localizată.

P. M. Price (1972) a imaginat o metodă şi mai fertilă. A sintetizat, în condiţii' de laborator, un *ARN* specific şi 1-a marcat cu izotopi. Apoi a urmărit

locul unde se fixează. El nu se poate uni decît cu ADN-ul care îl sintetizează, într-o zonă bine definită, de pe un cromozom dat. în sfcest fel, a precizat poziţia genelor care controlează sinteza hemoglobinei. ' Mai există şi alte metode, dar ele sînt mai puţin demonstrative.

în acest fel *s-a conturat prima hartă cromozomială umană.* Este adevărat că pînă acum s-au localizat ceva mai mult de 100 de gene, dar este sigur că în viitorul apropiat numărul lor va creşte considerabil.

Care este poziţia cîtorva dintre aceste gene ?

Sistemul sanguin *Rhesus* este controlat de 12 gene situate pe cromozomul *1.* Pe cromozomul următor, *2,* se găseşte gena care asigură sinteza lanţurilor a ale hemoglobinei. Pe cromozomul 4, probabil, genele pentru sinteza lanţurilor ß, y, ç ale aceleiaşi substanţe. Pe cromozomul 6, este celebrul sistem imunitar HL-A. Pe cromozomul 7 se găseşte factorul Hageman, implicat în procesul de coagulare, iar pe cromozomul 9, gena pentru sistemul sanguin *ABO.* S-au localizat şi cîteva boli ereditare (evident, mutaţiile pentru aceste boli). Astfel, o formă de cataractă este condiţionată de o mutaţie situată pe cromozomul 1, iar o formă de atrofie musculară de o genă de pe cromozomul *13* (J.C. Benoit, 1976).

Şi acesta este numai începutul !

CONSECINŢELE VAMABILITĂŢII GENETICE

Una dintre tezele fundamentale ale geneticii moderne este aceea că oamenii sînt heterozitoţi pentru majoritatea — dacă nu cumva pentru totalitatea — genelor lor. Acest univers genetic unic va influenţa întreaga existenţă umană, inclusiv adaptarea la circumstanţele, atît de complexe, care definesc civilizaţia modernă. Faptul este imperios necesar într-un mediu care seamănă din ce în ce mai puţin cu cel în care, şi din care am evoluat, mediu care se modifică uluitor de rapid. Industria, de pildă, produce şi aruncă în circulaţie substanţe pe care nu le-am mai cunoscut. Iar printre ele, un loc major îl ocupă medicamentele. Permanent, industria farmaceutică creează noi produse, eficace sau mai puţin eficace, pe care practica le acceptă. Foarte mult timp s-a crezut că dacă se administrează un medicament dat, într-o anumită doză, unui număr oarecare de persoane, toate vor reacţiona în acelaşi fel. Or, s-a demonstrat că pătruns în organisme diferite, acelaşi medicament are destine diferite în funcţie de structura genetică individuală. In general, el este degradat şi apoi eliminat. Descompunerea lui implică participarea unui număr oarecare de enzime, enzime care pot fi prezente sau nu (şi enzimele sînt controlate genetic). Astfel, medicamentul respectiv, administrat în aceeaşi doză unor bolnavi de aceeaşi vîrstă şi sex, are urmări aproape imprevizibile. La unii bolnavi apare răspunsul terapeutic scontat, la alţii nu apare nici un răspuns, iar la alţii apar fenomene toxice, mai mult sau mai puţin grave. Nu o dată s-a spus că rareori medicamentele se comportă conform aşteptărilor.

Ramura geneticii care studiază răspunsul individual la medicamente se numeşte *farmacogenetică* VFarmacogene- tica a demonstrat că anumite reacţii neobişnuite la medicamente, uneori grave, sînt datorate unui caracter ereditar.

Exemplul care urmează este deosebit de concludent. „Izoniazida" este un medicament larg utilizat în tratamentul tuberculozei. După administrare, ea este transformată în ficat de către o enzimă, acetilcoenzima A. Pentru a putea înţelege exemplul, trebuie spus că există mai multe forme de enzime şi diversitatea lor explică de ce, după aceeaşi doză, unii bolnavi elimină repede medicamentul, iar alţii lent. Ca atare, unii au o concentraţie plasmatică mai mare, iar alţii mai mică. In funcţie de viteza de eliminare a medicamentului s-au deosebit două grupe de indivizi : inactivatori rapizi şi inactivatori lenţi. Procesul este condiţionat genetic. Inactivatorii lenţi sînt homozigoţi pentru o mutaţie care blochează sinteza enzimei. Inactivatorii rapizi sînt heterozigoţi sau homozigoţi normali. Este interesant că gena pentru inactivare lentă are o distribuţie geografică particulară : este relativ frecventă printre „europizii" şi „negriçii" din Statele Unite — 50—55% — şi foarte rară printre eschimoşi şi japonezi — 10%. Structura genetică nu influenţează eficacitatea tratamentului. Şi inactivatorii rapizi şi inactivatorii lenţi răspuntf la fel de bine la izoniazidă. Pînă la folosirea paralelă a'izoniazidei cu vitamina Bɢ, structura genetică a bolnavilor influenţa apariţia unor complicaţii : inactivatorii lenţi făceau mai des, decît inactivatorii rapizi, polinevrită.

Uneori efectele diversităţii biochimice individuale sînt mult mai importante. Conform unei cercetări făcute în S.U.A., la fiecare 20 de bolnavi unul este admis în spital pentru complicaţii consecutive administrării de medicamente. Valorile sînt impresionante. Ele demonstrează nu că medicamentele sînt toxice, ci că medicamentele pot avea consecinţe în funcţie de structura genetică a individului.

Dintre exemplele care ilustrează această afirmaţie am ales unul : enzimă *glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza.* Se ştie de mult timp că, în urma unei mutaţii, activitatea acestei enzime scade. Se cunosc cel puţin 80 de mutaţii diferite. In S.U.A., 10% din populaţia neagră este purtătoarea unei carenţe enzimatice, iar în toată lumea există cel puţin 100 de milioane de deficienţi. Cea mai mare frecvenţă este întîlnită în regiunile cu malarie. Gena care condiţionează sinteza enzimei este situată pe cromozomul *X.* Mutaţia se transmite recesiv, legat de sex. Ca atare, cei mai mulţi afectaţi sînt bărbaţi. în mod obişnuit purtătorii nu manifestă nici un fel de tulburări clinice, dacă nu primesc anumite medicamente. Lista lor este destul de mare : acid ace- til-salicilic, antipirină, fenacetin, sulfamide, chinină... După asemenea medicamente fac o anemie particulară, relativ severă. Aceeaşi tulburare apare şi după ingestia unui soi de fasole *(Vicia faba)* sau chiar după inhalarea polenului aceleiaşi plante (favism, binecunoscut în multe regiuni din bazinul mediteranean).

Nu întotdeauna relaţia cauză-efect este atît de evidentă. Uneori se constată doar existenţa unei asociaţii. De pildă, *fenil-tiocarbamida* este o substanţă banală, cu gust particular. Dar nu toţi îi simt gustul. Pentru aproximativ 30% dintre persoane ea nu prezintă nici o particularitate. Ceilalţi 70%, care o folosesc, fac, în schimb, mai des guşă no- dulară (numele este sugestiv). Bineînţeles, s-au avansat mai multe explicaţii, dar nici una nu este satisfăcătoare.

Faptele, cum sînt cele de mai sus, şi multe altele încă, trebuie explicate. De ce, la urma urmei, există această considerabilă diversitate genetică ? Se va discuta mai pe larg, la capitolul consacrat evoluţionismului, semnificaţia polimorfismelor — cum sînt numite — şi variatele aspecte pe care le poate îmbrăca universul genetic. Deocamdată trebuie spus doar că distribuţia diferitelor mutaţii nu este — cel puţin în cîteva cazuri — întîmplătoare. Ele s-au fixat, deoarece au conferit purtătorilor un avantaj selectiv. Atunci selecţia naturală „nu avea de ales" între beneficii şi pierderi. Alternativa a apărut de-abia de cîteva decenii. Oricum, s-a stabilit că diferenţele individuale apar net şi faţă de medicamente.

MALFORMAŢIILE CONGENITALE

Malformaţiile congenitale fac parte din istoria vieţii. Au fost întîlnite printre animalele fosile şi uneori şi printre oamenii paleoliticului. Prin caracterul lor neobişnuit, uneori dramatic, malformaţiile au trezit Emoţii intense, cu ecouri care au pătruns în arta şi literatura antică. O malformaţie binecunoscută, acondroplazia — o formă de nanism —, figurează în picturile egiptene de acum cinci mii de ani. Pe un vas de lut din Peru, de acum două mii de ani, a fost pictat un copil cu buză de iepure (despicătură a buzei superioare), iar pe altul indivizi care nu aveau un membru.

Malformaţiile se reîntîlnesc în miturile şi legendele vechilor greci şi romani. Ciclopii populau peşterile de lîngă Etna, în care făureau fulgerele lui Zeus (ciclopia, prezenţa unui singur ochi, este o malformaţie gravă întîl- nită şi la om şi la animale).

Destinul copiilor anormali era tragic. Spartanii îi aruncau în prăpastia Taygetos. Obiceiul n-a dispărut cu totul nici acum la populaţiile primitive. Astfel, amerindienii din bazinul Amazonului îşi părăsesc copiii malformaţi în junglă.

Malformaţiile au devenit oarecum incidental un domeniu al cercetării ştiinţifice. La începutul secolului trecut, J. B. Lamarck contura prima teorie transformistă. Inspirat de concepţiile lui G. Saint-Hilaire, vroia să demonstreze transformarea speciilor. Pentru a obţine specii noi, a încălzit ouă de găină. Spre uimirea lui, în locul unor animale necunoscute, n-a obţimit decît pui malformaţi. El n-a adus aşteptatele dovezi pe care le vroia evoluţionismul, dar a întemeiat o disciplină ştiinţifică nouă — *teratologia* — ştiinţa malformaţiilor. Lucrările sale au intrat în uitare pentru multe decenii. Spre sfîrşitul secolului trecut,

teratologia a fost redescoperită şi de atunci a rămas una dintre preocupările biologiei.

Despre frecvenţa malformaţiilor congenitale se ştiu multe. Din multitudinea de date am ales pe unele mai concludente. Una dintre ele este rezultatul unei cercetări intense, efectuate în Japonia. La Hiroshima şi Nagasaki — primele ţinte ale bombardamentelor atomice de la sfîrşitul celui de-al doilea război mondial — au fost studiaţi, între 1948 şi 1954, aproape 65 000 de nou-născuţi. 1% dintre toţi copiii născuţi vii avea o malformaţie majoră. După studii suplimentare, estimarea iniţială a fost majorată la 1,34%.

De fapt, se pare că incidenţa malformaţiilor congenitale este similară la toate populaţiile lumii contemporane indiferent de condiţiile sociale, climat, naţionalitate, frecvenţa fiind în jur de 1,20%. Ne referim numai la malformaţiile importante !

Tipurile de malformaţii congenitale nu sînt aceleaşi la toate populaţiile. Nici n-ar putea fi aşa, deoarece grupele umane au un fond genetic diferit şi trăiesc în circumstanţe mezologice diferite. De pildă, amerindienii şi japonezii au relativ rar *anencefalie* şi *spina bifida* (ambele aparţin marii categorii a defectelor de tub neural). în schimb, aceleaşi anomalii ating frecvenţe neobişnuit de mari în Irlanda [24].

Există atît de multe cercetări asupra malformaţiilor congenitale încît subzistă impresia că numărul necunoscutelor este mic. Realitatea este cu totul alta. Originea a 80% dintre malformaţii este neclară.

în condiţii experimentale, pe animal, s-au descoperit nenumăraţi factori teratogeni. însă extrapolarea lor în biologia umană nu este lipsită de riscuri. De aceea, din nevoia de a aduce faptele la dimensiunile lor reale, se admite că numărul agenţilor cert teratogeni este relativ limitat (s-au exclus factorii genetici).

★

O literatură impresionantă demonstrează cert că radiaţiile ionizante au efecte teratogene. Exemplul cel mai concludent, şi în acelaşi timp cel mai dureros, l-au oferit bombardamentele atomice de la Hiroshima şi Nagasaki. Acolo s-a constatat că 50% dintre copiii iradiaţi intrauterin prezentau variate malformaţii şi înapoiere mintală. Multe mame au avortat sau au născut copii morţi. Doza de iradiere a fost însă extrem de mare. Au oare acelaşi efect şi dozele utilizate în medicină ? Răspunsul este mult mai greu. Datele mai vechi sugerau că da. Informaţiile recente sînt mai puţin concludente. După toate probabilităţile riscul este mic. Oricum, trebuie evitate iradierile în primele trei luni de sarcină.

*

In 1941, Gregg, un medic australian, descoperea că virusul rubeolei este agent malformativ. Copiii infectaţi în timpul vieţii intrauterine prezentau o

24 **Milcu, Şt. M., Maximilian, C., *Genetica umană,* Edit. ştiinţifică ,Bucureşti, 1966.**

triadă caracteristică : malformaţii cardiace, cataractă şi surditate. Nu întotdeauna defectele sînt prezente la naştere. Nu o dată surditatea a devenit evidentă tîrziu. De aceea Gregg reluarea : „Este dificil să prevedem viitorul acestor nefericiţi copii. Noi nu putem, în această etapă, să fim siguri că nu există şi alte defecte care nu sînt evidente acum, dar care vor apare pe parcursul dezvoltării." Gregg deschidea un nou capitol în teratologie. S-a crezut iniţial că toate virusurile au efecte similare. Timpul a infirmat această supoziţie. Pe listă au rămas doar virusul incluziunilor citomegalice, numit astfel deoarece dă naştere unor celule cu incluziuni mari, şi virusul' herpetic. Mai puţin clar este rolul virusului varicelei şi al gripei. Dacă primul pare vinovat de apariţia unor malformaţii grave ale extremităţilor, de atrofii musculare şi de dezvoltarea unor tulburări psihice, ultimul — atît de obişnuit — pare inofensiv. în orice caz, toate cercetările complexe au dat rezultate negative.

S-a vorbit şi se vorbeşte încă mult despre relaţia dintre toxoplasmoză şi malformaţiile congenitale (toxoplasmoza este determinată de un parazit intracelular). Infecţia este relativ răspîndită, cele mai multe mame neprezentînd nici un simptom. Şi totuşi ele nasc deseori copii anormali.

Infecţiile fac parte' din evoluţie, au fost prezente în toate populaţiile de hominide, dar ponderea lor a diminuat şi va diminua continuu.

★

Probabil toate avertismentele teratologilor ar fi rămas fără ecou dacă nu apărea talidomida. Este un sedativ fără efecte secundare importante. El a fost introdus în medicină în jurul anului 1960 şi recomandat de fabrica producătoare ca folositor mamelor în primele luni de sarcină. Consecinţele au fost tragice — cîteva mii de copii malformaţi grav. Mulţi dintre ei nu aveau braţe ; alţii nu aveau membre inferioare.

Lista medicamentelor teratogene cuprinde cîteva medicamente : testosteronul, progestativele de sinteză, anti- convulsivantele şi anestezicele.

Tragedia talidomidei nu a fost uitată. Datorită ei s-a înţeles că mamele nu au voie să ia nici un medicament în primele luni de sarcină. Şi tot datorită ei am înţeles că în mediul ambiant pot pătrunde factori teratogeni.

Malformaţiile sistemului nervos central — anencefalia, spina bifida şi anumite forme de hidrocefalie — ajungeau la proporţii surprinzător de mari în Anglia, Irlanda, Ţara Galilor. La Dublin se apropia de 1%, procent mult prea mare pentru a nu trezi bănuiala că ar putea fi determinat de un factor oarecare de mediu. Cu toate acestea, mult timp s-a susţinut că aceste malformaţii ar fi condiţionate poli- genic. Liniştea geneticienilor a început să se clatine în momentul în care Renwick (1974)[25], pe baza unor observaţii intense şi a unor experienţe concludente, a sugerat că malformaţiile sînt condiţionate de cartofii vechi. De fapt, de un antibiotic cu care sînt trataţi cartofii sau de o substanţă oarecare care apare în cartofii înmagazinaţi. Este greu de precizat dacă într-

25 **Renwick, J. H., în *Congenital Defects,* Ed. Janerich D. T., Skalko R. G., Porter I. H., Academic Press, 1974, p. 185.**

adevăr cartofii sînt teratogeni. Dacă timpul va dovedi că este aşa, atunci, cu siguranţă, studiile

îşi vor îndrepta atenţia şi spre această latură.

★

Aşa cum spuneam, unul dintre cele mai ciudate aspecte din patologia umană rămîne frecvenţa constantă, în populaţiile cercetate, a malformaţiilor congenitale majore. De ce, cînd populaţiile au origini etnice atît de diferite, trăiesc în condiţii de mediu atît de variate, au obiceiuri alimentare atît de deosebite ? Pentru a ieşi din acest impas, un cercetător ambiţios — Lerner — a emis o ipoteză ieşită din comun. El presupunea că „malformaţiile (pe care le numea fenodeviante) sînt determinate de proprietăţile intrinseci ale eredităţii multigenice mendeleene, datorită căreia un anumit procent de indivizi cad, în fiecare generaţie, sub pragul de gene în formă heterozigotă necesar pentru dezvoltarea normală a organismului". Cu alte cuvinte, un embrion evoluează normal numai dacă are un procent minim de gene în stare heterozigotă. Aceleaşi gene, în stare ho- mozigotă, condiţionează însă apariţia malformaţiilor. Malformaţiile congenitale ar constitui, astfel, sub raport genetic, un fenomen biologic.

Ipoteza a generat — nici nu se putea altfel — numeroase discuţii contradictorii. Ea reflectă totuşi unele din concepţiile actuale asupra evoluţiei. Dacă nu ar fi aşa, cum s-ar putea explica de ce autohtonii aj&ericani şi japonezi au nu numai aceeaşi frecvenţă generală, dar şi aceeaşi incidenţă a anencefaliei şi a anomaliilor coloanei vertebrale ?

Un celebru genetician, Carr, remarca cu multă dreptate că fiecare nou-născut normal constituie un succes de care trebuie să fim mîndri, deoarece copilul a trecut cea mai dificilă perioadă a vieţii lui, perioada intrauterină, perioadă de maximă sensibilitate.

ÎNCEPUTUL

Fără nici o îndoială ne apropiem mereu mai repede de momentul în care vom lupta eficient împotriva bolilor ereditare. Va fi o luptă îndelungată, poate la fel de îndelungată ca şi existenţa speciei noastre. Medicina se va găsi permanent la confluenţa dintre victoriile medicinei şi efectele detrimentale ale mediului, sau ale hazardului — şi unul şi altul generează noi mutaţii.

Oricum, datoria geneticii — a geneticii medicale în special — este aceea de a diminua frecvenţa mutaţiilor cu consecinţe nefavorabile. Cu o singură condiţie : să ştim ce înseamnă o genă favorabilă şi ce una nefavorabilă. Şi pentru cine, pentru individ sau pentru populaţie ? Răspunsul nu este simplu. In mod obişnuit o mutaţie nefavorabilă este nefavorabilă şi pentru individ şi pentru specie. Dar nu este întotdeauna *aşa.* Există mutaţii în formă he- terozigotă indispensabile adaptării umane. Aceleaşi gene în formă homozigotă au consecinţe negative. Sub raport biologic, strict biologic, ceea ce este util pentru populaţie nu este întotdeauna prielnic individului. Apoi nu trebuie să

uităm că succesul evolutiv al omului a fost urmarea marii lui variabilităţi genetice. Mai devreme sau mai tîr- ziu, noi vom înţelege semnificaţia evolutivă a tuturor genelor şi, implicit, vom şti ce gene trebuie păstrate.

„Păstrarea acestei poziţii, spunea Vouilloz (1974), ar trebui să fie obiectivul primar al geneticii. Pentru a reuşi, ar trebui convins oricine, persoană sau grup, că celălalt îl îmbogăţeşte în măsura în care se deosebeşte de el." Este o afirmaţie care ilustrează nu numai un punct de vedere genetic, ci şi umanismul acestei ştiinţe.

întrebarea rămîne însă. Cum se poate prezerva diversitatea, eliminînd accidentele genetice ?

De trei sferturi de veac, pretutindeni se adună observaţii asupra bolilor ereditare. Deseori este vorba de cazuri din familii „izolate". Fiecare caz nou este înregistrat în „Catalogul caracterelor mendeleene" (McKusick, 1975)[26]. In această panoramă a biologiei umane figurează aproximativ 1 200 de trăsături dominante, 950 recesive autozo- male şi 170 recesive legate de sex. Un număr deja impresionant. Majoritatea o constituie bolile ereditare (ceva mai mult de 2 000). Aşa cum am mai spus, catalogul este departe de a fi complet. In fiecare an se adaugă cel puţin 100 de tulburări genetice. Conform unei reguli „de aur", se publică numai cazurile familiale, concentrarea familială fiind cea mai convingătoare dovadă a naturii ereditare a tulburării. Ştim însă că acest criteriu lasă în afara cataloagelor numeroase observaţii izolate. De ce însă — şi întrebarea este foarte veche — un bolnav, cu o serie de malformaţii necunoscute, n-ar fi purtătorul unei mutaţii ? Sigur, el poate fi un handicap genetic dar, deseori, nu avem nici o posibilitate certă de a reliefa defectul primar. De curînd, malformaţiile sporadice au început să fie şi ele publicate. Cu siguranţă, cea mai mare parte sînt ereditare. S-a spus cea mai mare parte, deoarece nu se exclude posibilitatea ca unele să fie expresia acţiunii unui factor necunoscut de mediu. Dar, în timp, datorită progreselor bio- chimiei, se va descoperi eroarea iniţială, factorul primar care condiţionează bolile ereditare. Şi incertitudinile vor dispare. Mijloacele de prevenire şi combatere vor fi astfel mult mai eficiente.

Simultan, au început cercetările asupra frecvenţei bolilor ereditare la diverse populaţii. S-au studiat în mod deosebit aceste „laboratoare genetice" care sînt „izolatele", în ele s-au descoperit numeroase sindroame noi şi tot ele au demonstrat că mutaţiile pot atinge frecvenţe neobişnuite. Şi astfel s-a ajuns la delimitarea unei imagini asupra incidenţei unui mare număr de mutaţii, şi anume a celor mai obişnuite.

In timp, faptele s-au dovedit mai puţin simple. A devenit o certitudine că aceeaşi tulburare ereditară poate fi condiţionată uneori genetic, alteori mezologic. O concluzie plină de consecinţe practice. Dacă o tulburare oarecare

---

26 **McKusick V. A., *Mendelian Inheritance in Man,* Baltimore, The Johns Hopkins Press, 1975. (în acest catalog figurează şi sindroamele descrise de Gh. Marinescu şi colab. şi V. Stănescu, C. Maximilian şi colab.)**

este produsul mediului, viitorii copii vor fi toţi sănătoşi, presupunând că circumstanţele ambiante sînt irepetabile. Iată, pentru a reaminti un exemplu binecunoscut, microcefalia. Deseori este condiţionată de o mutaţie recesivă în formă homozigotă. Este cert aşa, deoarece a fost întîlnită în cîteva grupuri izolate, într-o frecvenţă extrem de ridicată şi deoarece, uneori, copiii anormali provin din părinţi con- sanguini. Dar, aceeaşi malformaţie a fost observată printre copiii iradiaţi în primele luni de viaţă intrauterină sau printre cei, născuţi din mame care au avut rubeolă la începutul sarcinii. Cum am putea deosebi aceste forme? Deocamdată nu ştim. Este sigur că în microcefalia ereditară trebuie să existe un defect biochimic caracteristic. Cîndva el va fi descoperit.

Complicaţiile nu s-au terminat însă. în atmosfera de entuziasm, care caracteriza genetica biochimică de început, se credea că odată cu descoperirea unei anomalii biochimice, istoria unei tulburări genetice s-a terminat. Din nou geneticienii s-au înşelat. Iniţial, sindromul Hurler, o boală gravă care îmbină multiple malformaţii scheletice cu anomalii oculare, a fost considerat drept o singură entitate genetică. Ulterior, s-a văzut că se pot separa cel puţin alte cinci forme (de fapt există şapte tipuri şi cîteva subtipuri). Cu o singură excepţie, toate se transmit recesiv autozo- mal. Excepţia se transmite însă recesiv legată de sex. Acesta este un exemplu concludent.

Iată deci cîteva dintre premisele profilaxiei. Apare tentaţia de a crede că fazele următoare sînt simple, că nu trebuie decît să se descopere natura exactă a unei tulburări oarecare, să i se stabilească modul de transmitere şi, în cele din urmă, riscul reapariţiei ei. Dar ceea ce se stabileşte este doar un risc statistic. Ce înseamnă, însă, pentru părinţi, 25% sau 50% ? De aceea va trebui să folosim toate metodele şi căile ştiinţifice ca să stabilim cu certitudine dacă produsul de concepţie este normal sau nu, şi să găsim, în cele din urmă, măsurile profilactice, atunci cînd este cazul. Aşteptăm de la viitor aceste descoperiri...

PRIMII PAŞI

Orice tentativă de rezolvare a patologiei genetice trebuie să înceapă cu studiul mutaţiilor. Numai înţelegînd geneza şi dinamica lor în populaţia biologică — plante, animale, om — se poate aprecia, cu un coeficient relativ ridicat de probabilitate, frecvenţa tulburărilor ereditare. Prima întrebare care se pune din acest punct de vedere priveşte viitoarea incidenţă a mutaţiilor. Cu alte cuvinte, care este relaţia dintre civilizaţie şi frecvenţa bolilor genetice ?

La începutul secolului s-a născut o întrebare firească ; nu cumva mutaţiile spontane ar putea fi induse ? Mai clar spus, nu cumva mutaţiile a căror explicaţie scapă sînt, de fapt, provocate de factori prezenţi în mediul ambiant ? întrebarea, atît de importantă prin implicaţiile ei, n-a fost rezolvată decît spre sfîrşitul deceniului al treilea. Atunci J. H. Müller — una dintre cele mai controversate personalităţi din istoria geneticii — considera că radiaţiile roentgen, atît de banale, parte integrantă a ştiinţei şi tehnicii contemporane,

constituie un puternic agent mutagen. Era un moment de cumpănă. Se înţelegea, nu fără uimire, că structurile genetice sînt fragile. Radiogenetica se impunea acut în conştiinţa opiniei publice. Era un avertisment adresat întregii umanităţi. Ea a adus o serie de concluzii. Mai întîi că speciile au evoluat într-o „baie de radiaţii" şi că radiaţiile au indus aproximativ 5% din totalul mutaţiilor. Orice mărire a dozei de radiaţii naturale va mări frecvenţa mutaţiilor; Apoi, tot radiogenetica demonstra că nu există doză inofensivă. Aşa s-a născut teoria că fiecare iradiere va antrena cîndva o „moarte genetică" K Analizînd lucid faptele, există dreptul de a crede că utilizarea mereu mai intensă a radiaţiilor ionizante va mări încărcătura genetică a speciei. Consecinţele cele mai nefaste pentru specia umană le-ar avea un război nuclear. De aceea avertismentul Hiroshimei trebuie să rămînă mereu viu, mai ales că puterea distructivă a armelor nucleare şpdstente la ora actuală echivalează cu 1 500 000 de bombé de tipul celor folosite atunci ! Un conflict atomic, chiar de mici proporţii, ar antrena dispariţia unui număr apreciabil de mare de oameni şi. simultan, ar leza profund structurile genetice ale supravieţuitorilor. In urmă cu cîţiva ani, B. Grass (1966), reluind părerile unor experţi, conchidea că, în urma unui asemenea dezastru, în S.U.A. ar mai rămîne numai 50 de milioane de oameni, dintre care jumătate grav răniţi. Toţi supravieţuitorii ar acumula o doză uriaşă de radiaţii, care ar mări considerabil frecvenţa mutaţiilor. Cel puţin 10% dintre copiii lor ar putea fi anormali. Populaţia nu ar dispare însă. După cîteva secole, va fi atins un nou echilibru genetic şi specia *Homo sapiens* îşi va continua drumul[27]. Nu este o concluzie optimistă şi ea îşi va găsi adepţi atîta timp cît cursa înarmărilor continuă, fiind o gravă primejdie pentru destinele umanităţii, cît nu se realizează dezarmarea generală, în primul rînd cea nucleară.

înţelegînd toate consecinţele radiaţiilor ionizante, J.H. Müller (1950) spunea cînd va : „Organizarea biologică a descendenţilor noştri se va dezintegra şi va fi înlocuită cu o dezordine cumplită. In cele din urmă va fi mşi uşor să manufacturăm din nou un om complet, dintr-uri material brut apropiat, decît să încercăm să refacem un om din resturile deplorabile care au rămas."

Müller a fost un pesimist, poate cel mai pesimist dintre geneticieni. Nu a exagerat cumva acţiunea negativă a radiaţiilor ? Cu siguranţă că da, fie din dorinţa de a proteja destinul generaţiilor următoare, fie dintr-o insuficientă descifrare a faptelor. Faptele dovedesc că nenumărate populaţii de drosofilă au fost supuse unor iradieri prelungite cu doze mici şi... au supravieţuit. Pe de altă parte, la Hiroshima şi Nagasaki, după trei decenii, incidenţa malformaţiilor congenitale printre copiii născuţi din părinţi iradiaţi este la fel de mare ca cea găsită printre urmaşii părinţilor neiradiaţi. Concluzia nu trebuie acceptată necritic. Foarte probabil, părinţii iradiaţi sînt purtătorii unor mutaţii recesive care se vor manifesta fenotipic cîndva, în cursul generaţiilor următoare, cînd

27 **Milcu, Şt. M., Maximilian, C., Nicu, M., în *Radiobiologia,* Edit. ştiinţifică, Bucureşti, 1970, p. 261.**

prin jocul întîmplării vor deveni homozigoţi. Radiaţiile ionizante ar putea mări astfel frecvenţa mutaţiilor î

★

Civilizaţia noastră duce, sub raport genetic, la urmări surprinzător de variate. în primul rînd favorizează — paradoxal — creşterea frecvenţei unor mutaţii. Atîta vreme cit populaţiile umane au trăit în circumstanţe extrem de dificile, majoritatea indivizilor handicapaţi genetic erau eliminaţi, chiar dacă defectul era minor. Din punct de vedere medical, deficienţa poate fi corectată, purtătorii supravieţuiesc normal şi se reproduc. Din punct de vedere genetic, frecvenţa mutaţiei va creşte progresiv. Nimic nu ilustrează mai bine acest fenomen decît daltonismul, incapacitatea de a distinge anumite culori, tulburare condiţionată de o singură mutaţie genică situată pe cromozomul *X* (corect ar fi să spunem de o serie de alele situate pe acelaşi cromozom, dar s-ar complica prezentarea exemplului). Anomalia este foarte rară la populaţiile de vînători şi pescari contemporani din bazinul Amazonului sau din insulele Micronezieі şi, aproape sigur, la fel era în toate grupele umane primitive (1—2%). Şi era rară, deoarece purtătorii erau eliminaţi preferenţial de către selecţia naturală. Ei cădeau mai uşor pradă animalelor sălbatice. In populaţiile agricole incidenţa s-a dublat, pentru a ajunge în ţările industriale contemporane la 8—10% (printre bărbaţi). Astăzi ei se adaptează la fel de bine rigorilor civilizaţiei, ca şi indivizii cu vederea normală. Putem presupune că frecvenţa va continua încă să mai crească. La fel s-a în- tîmplat cu miopia, anomalie condiţionată şi ea genetic, cu hipoacuziile. Desigur, aceste tulburări nu vor diminua cu nimic potenţialul genetic al lumii noastre [28].

Situaţia se schimbă cînd discutăm bolile ereditare majore. Exemplul care urmează este concludent.

Pînă la descoperirea insulinei, bolnavii cu diabet mureau uneori tineri, fără copii. Frecvenţa genei rămînea astfel mică — tot mică era şi frecvenţa diabetului. Acum diabeticii au o medie de viaţă apropiată de cea a populaţiei generale şi se reproduc normal. In mod firesc frecvenţa tulburării creşte, deoarece bolnavii transmit gena anormală descendenţilor. La fel se întîmplă cu alte tulburări ereditare. Nu cumva, întrebarea a fost discutată de nenumărate ori, frecvenţa bolilor ereditare va depăşi o anumită limită, considerată arbitrar acceptabilă ? Dar, dacă ţinem seama de progresele medicinii, atunci este neîndoielnic că în curînd bolile ereditare vor fi controlate

Printre problemele pe care va fi chemată să le rezolve genetica viitorului va fi şi cea a relaţiei dintre selecţia naturală şi progresul tehnic. Pe de o parte, civilizaţia noastră scoate de sub jurisdicţia selecţiei un procent crescînd de tulburări genetice, iar pe de altă parte, îi oferă noi posibilităţi de acţiune. Faţă de unele variante genetice, selecţia naturală a devenit mult mai riguroasă decît în trecut.

---

28 **Maximilian C., *Probleme actuale de biologie,* vol. II, Edit. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1975.**

în cursul evoluţiei, s-au fixat o serie de alele. Unele au fost cîndva avantajoase — şi nu se ştie dacă mai sînt —, altele s-au fixat întîmplător. Atîta vreme cît purtătorii rămâneau într-un mediu natural, mutaţia nu prezenta nici un pericol. Aşa este mutaţia dominantă pentru porfirie, o eroare înnăscută de metabolism, care nu antrenează tulburări importante. Purtătorii mutaţiei prezintă doar mici leziuni ale pielii. Supuşi unui tratament cu baîbiturice sau cu alte medicamente, reacţionează violent şi uneori mor.

Mutaţia este întîlnită la 1% dintre africaneri, populaţie „europidă" din Africa de Sud — de obicei descendenţi ai olandezilor sau hughenoţilor. Mutaţia a fost introdusă în Africa, în 1686, de către un singur imigrant. După toate probabilităţile, mutaţia a ajuns atît de frecvent în urma numeroaselor căsătorii, în cadrul populaţiei închise de origine europoidă. Iată cum o mutaţie, probabil neutră în trecut, devine brusc letală.

Nu este singurul exemplu cunoscut. Poate şi mai ilustrativ este *deficienţa glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei*, o enzimă care intervine în metabolismul glucozei. Ea este condiţionată de o mutaţie recesivă legată de sex şi are o distribuţie geografică particulară. Atinge frecvenţe mari şi foarte mari în multe populaţii de negri sudsaharieni, la cele din jurul Mării Mediterane, precum şi în India, Fili- pine. După toate probabilităţile, actuala ei răspîndire este rezultatul selecţiei naturale. Deficienţa enzimatică constituie un mijloc de protecţie faţă de o anumită formă de malarie. Acelaşi fenomen explică dealtminteri şi distribuţia unor hemoglobine anormale [29]. Purtătorii au însă — în condiţii normale — şi un dezavantaj major : după ingestia boabelor unei plante obişnuite în ţinuturile mediteraneene *(Vicia faba)* fac o formă de anemie constînd din distrugerea unui important număr de hematii. Aceeaşi tulburare apare după administrarea unor medicamente banale : anti- malarice, sulfamide...

Nu toate exemplele sînt la fel de clare ca cele menţionate mai înainte. Situaţia „bolilor civilizaţiei" este mult mai complexă. Două dintre ele se înscriu printre preocupările prioritare ale asistenţei medicale din ţările dezvoltate : ulcerul gastro-duodenal şi infarctul miocardic. Ambele par să fie mereu mai frecvente. Fireşte, gravitatea lor este inegală. Astăzi, în lume, leziunile degenerative ale inimii constituie una dintre cele mai importante cauze a mortalităţii.

Cele două tulburări par să fie condiţionate de factori multipli, de la stress la o alimentaţie iraţională. Intervine însă şi ereditatea. Ulcerul, conform unei păreri de largă circulaţie, dar nu unanim admisă, implică participarea unei singure gene. In infarctul miocardic contribuţia eredităţii este mai greu de conturat.

---

29 **Osborn F., *The Protection and Improvement of Man's Genetic Inheritance*, în : S. Mudd. The population crisis and the use of world resources. Dr. W. Junk Pb. Hague, 1964.**

In unele cazuri, ereditatea favorizează apariţia unei tulburări metabolice : diabet zaharat sau dislipidemie şi acestea induc leziunile vasculare, în alte circumstanţe mecanismul este mai subtil. Sigur este că rolul eredităţii nu poate fi ignorat. Gena sau genele implicate au fost întotdeauna şi sînt prezente în rezervorul genetic uman. Cu toate acestea, nici ulcerul, nici infarctul miocardic nu aveau importanţa pe care o au acum. Singura explicaţie posibilă este intervenţia unor factori de mediu noi, necunoscuţi în urmă cu secole, pînă la apariţia marelui circuit al civilizaţiei industriale. In cursul evoluţiei, populaţiile umane nu au beneficiat, practic, niciodată de condiţii de mediu deosebit de generoase, niciodată animalele n-au £0st atît de abundente şi atît de uşor de prins, încît carnea să fie un aliment obişnuit. Dacă ar fi fost aşa, atunci selecţia naturală ar fi găsit o „soluţie" pentru a reduce nivelul sanguin al colesterolului şi lipidelor. Dintr-o dată, numeroase populaţii umane şi-au însuşit un nou stil alimentar, dublat de o scădere marcată a activităţii fizice, factori care favorizează accidentele vasculare.

Pînă acum s-va vorbit despre influenţa negativă a civilizaţiei asupra rezervorului uman de gene. Dar civilizaţia n-a ameliorat, printr-un mecanism oarecare, structura genetică a speciei ? Fireşte că da ! In cea mai mare parte a istoriei lui, omul a trăit în colectivităţi mici, închise, ai căror membri se căsătoreau, din necesitate, numai între ei. O asemenea populaţie constituia un *izolat.* Izolarea a fost şi încă mai este condiţionată de factori multipli : geografici, economici, culturali, religioşi, etnici etc. Cînd se vorbeşte de *izolate* se are în vedere, în mod obişnuit, micile populaţii pierdute în regiuni inaccesibile, ca, de exemplu, grupele retrase pe insulele Pacificului sau în pădurile ecuatoriale. Este adevărat, ele formează izolatele cele mai tipice. Tot izolate sînt şi grupele etnice ale căror membri se căsătoresc exclusiv între ei, chiar dacă locuiesc într-o mare metropolă.' Indiferent de motive, consecinţele sînt constant aceleaşi : accentuarea consanguinizării, a căsătoriilor între soţi înrudiţi. Fenomenul are urmări genetice importante.

Iată de ce !

Doi soţi care au cel puţin un strămoş comun, au şi un număr comun de gene. Numărul lor este direct proporţional cu gradul de rudenie. Creşte de la 1/32 între verii primari, la V2 în uniunile dintre rude de gradul I. Numai în-tîmplarea decide care gene vor fi homozigote. Deci, izolarea şi consanguinizarea măresc frecvenţa homozigoţiei. Urmările depind de natura genelor homozigote. în mod obişnuit, fiecare individ este purtătorul cîtorva gene re- cesive în formă heterozigotă, cu efecte detrimentale în formă homozigotă. Şansa ca un individ să fie homozigot este condiţionată de frecvenţa mutaţiei în populaţie. Dacă mutaţia este rară, riscul este neglijabil. Acesta este cazul celor mai multe mutaţii. în izolate situaţia se schimbă. Riscul creşte considerabil şi, ca atare, în unele izolate frecvenţa bolilor ereditare atinge valori mult superioare celor întîlnite în populaţiile exogame (în

populaţiile în care alegerea soţului are un caracter întîmplător). Creşte, numai dacă în izolat există o mutaţie. Mutaţia este cea care dă coloratura patologiei : natura ei va diferi de la o populaţie la alta. In unele izolate se amplifică incidenţa surdomuţităţii, în altele a microcefaliei sau a albinismului.

Dintre numeroasele exemple care ilustrează efectul endogamiei am ales numai cîteva.

Albinismul este o tulburare metabolică, condiţionată de mai multe mutaţii independente. Boala este rară: 1/20 000. Fac excepţie mai multe triburi de amerindieni din sudul Statelor Unite, din Mexic şi Panama. într-unui dintre ele albinismul este o tulburare „banală" (1/12). In altele este mai rară, un bolnav la cîteva sute de indivizi, oricum mult mai mare decît cea găsită în restul lumii.

Surditatea este o tulburare obişnuită. In toată lumea, frecvenţa ei medie oscilează între 1 şi 1,5% Şi este condiţionată de mai multe mutaţii. Nu în rare cazuri doi soţi surzi pot avea copii normali. In izolate, surditatea devine uneori o problemă. In Elveţia şi Japonia, de pildă, s-au descris mici populaţii în care surditatea depăşea 10—12%.

Un ultim exemplu despre care am mai avut prilejul să vorbim : *epilepsia.* După cum se pare, este o tulburare parţial genetică. Ea este o tulburare destul de frecventă chiar şi în populaţiile exogene. S-a descris însă un izolat, în Pirinei, în care în secolele trecute, epilepsia era atît de frecventă, încît în fiecare casă se rezerva o cameră bolnavilor.

Frecvenţa mutaţiilor dominante creşte şi ea la populaţiile izolate. în acest sens se reaminteşte deseori istoria satului Izeaux din Franţa. în această mică colectivitate, la sfîrşitul secolului al XVIII-lea, cei mai mulţi locuitori aveau polidactilie (un deget suplimentar).

Izolatele populaţiilor mici ai căror membri se căsătoresc între ei au dispărut sau sînt pe cale de dispariţie în epoca noastră. S-au „spart" izolatele geografice generate de distanţe şi supravieţuiesc încă doar cele religioase şi etnice. Din punct de vedere genetic, dispariţia acestui fenomen va avea numai consecinţe pozitive. Va diminua — şi acesta este aspectul cel mai important — incidenţa bolilor recesive şi se va accentua heterozisul sau, cu alte cuvinte, hete- rozigoţia. Este un fapt binecunoscut că heterozigoţia ameliorează unele caractere — înălţimea, de pildă, Pentru a verifica acest fenomen s-a studiat înălţimea medie a locuitorilor din mai multe izolate elveţiene. Din aceste sate au emigrf.t în S.U.A., în cursul anilor, numeroase familii. Copiii lor s-au căsătorit preferenţial tot cu elveţieni, dar cu elveţieni ai căror descendenţi proveneau din alte sate decît cel'; natale. Rezultatul : descendenţii lor erau cu cîţiva centrimetri mai înalţi decît verii lor rămaşi în ţară. Creşterea înălţimii putea fi influenţată şi de alţi factori, alimentai ie, de pildă. Dar s-a constatat că ea n-a avut un rol importi nt.

Odată cu dispariţia izolatelor, evoluţia renunţă la unul dintre modelele ei experimentale favorite, iar genetica pierde posibilitatea de a înţelege rolul

izolării în modelarea speciei. în acelaşi timp specia *Homo* cîştigă în diversitate, ceea ce este esenţial !

PRELIMINARII

Una dintre marile certitudini ale geneticii este aceea că mutaţiile au constituit factorul major al evoluţiei. Ele au apărut de la începutul vieţii şi vor exista atîta vreme cît va dăinui viaţa. Şi este astfel firesc ca fiecare dintre noi să fie purtătorul cîtorva mutaţii recesive în foritiă hete- rozigotă. Fenomenul este comun tuturor speciilor animale.

Ce se întîmplă însă cînd la om, de exemplu, se căsătoresc doi purtători ai aceleiaşi mutaţii ? Ei au un risc de 25% de a avea un copil handicapat genetic care este, evident, homozigot pentru aceeaşi mutaţie.

Şi apare întrebarea : nu se putea descoperi heterozi- goţia părinţilor înainte de căsătorie ? Da, dacă mutaţia poate fi descoperită în formă heterozigotă şi dacă s-ar fi pus problema unei asemenea eventualităţi.

Teoretic, cel puţin, toate mutaţiile recesive ar trebui să antreneze mici anomalii biochimice, fără nici un fel de consecinţe clinice. Oricum, pînă în prezent s-au detectat anomaliile biochimice ale unui mare număr de mutaţii recesive. Dar multe mutaţii sînt rare, atît de rare', încît nu ne gîndim la ele. Numai cîteva cazuri sînt frecvente. în asemenea cazuri ar trebui studiaţi heterozigoţii. Dar... aşa cum spuneam, de cele mai multe ori purtătorii nu au nici un fel de tulburări clinice.

în albinism — o eroare în metabolismul melaninei ; pigmentul (melanina) este absent sau este produs în cantităţi foarte mici — heterozigoţii au iris transparent şi o diminuare a acuităţii vizuale. în miopia extremă heterozigoţii au o miopie moderată. Mult mai des pot fi descoperiţi, clinic, purtătorii, mai exact purtătoarele, unei mutaţii recesive situate pe cromozomul X (în asemenea cazuri sînt afectaţi bărbaţii, dacă mutaţia nu este foarte frecventă). Iată un exemplu. Femeile heterozigote pentru albinismul ocular — se cunosc trei forme de albinism condiţionate de mutaţii independente — prezintă modificări oculare caracteristice.

Din punct de vedere pratic ne interesează, în mod deosebit, purtătorii unei mutaţii cu manifestări tardive. Este un adevăr banal că mutaţiile ereditare îşi manifestă efectele oricînd în timpul vieţii. Există boli care apar tîrziu, după 40 sau 50 de ani. Din păcate, pînă atunci nu îşi trădează existenţa prin nici o tulburare. Cînd diagnosticul este clar, posibilităţile noastre terapeutice sînt limitate, deocamdată.

Să discutăm şi despre malformaţiile congenitale obişnuite. S-a mai spus că aceste anomalii implică participarea mai multor gene şi a unor condiţii particulare de mediu, în lumina acestor explicaţii, părinţii copiilor anormali ar trebui să prezinte unele anomalii sugestive. Realitatea, cu puţine excepţii, infirmă însă ipoteza.

Descoperirea heterozigoţilor pentru mutaţii recesive şi a purtătorilor mutaţiilor dominante cu manifestări tardive ar însemna o reducere considerabilă a frecvenţei tulburărilor ereditare.

Ori de cîte ori se pune problema eliminării bolilor ereditare la om, se uită că frecvenţa heterozigoţilor nu este condiţionată numai de procesele genetice întîmplătoare, de noile mutaţii, inevitabile, ci şi de selecţia naturală. Cel puţin, în unele cazuri, heterozigoţii prezintă un avantaj selectiv. Cu alte cuvinte, ei se adaptează mai bine la mediu, trăiesc mai mult şi au mai mulţi descendenţi. în asemenea circumstanţe frecvenţa mutaţiei se menţine la un nivel ridicat. S-a presupus, de pildă, că populaţiile care trăiesc în zonele endemice cu malarie s-ar fi adaptat greu, dacă cumva s-ar fi adaptat, dacă n-ar fi fost heterozigote pentru una dintre mutaţiile care măresc rezistenţa faţă de infecţie *(hemoglobinele anormale S.C.D., deficienţa glu- cozo-6-fosfat-dehidrogenazei* sau *talasemia).* Iată de ce, înainte de instituirea unui program genetic, trebuie eradicată malaria. Dar nu cumva una dintre mutaţii asigură şi alte avantaje selective ? Eliminînd o mutaţie se riscă diminuarea potenţialului adaptativ. Este puţin probabil, dar prudenţa ne îndeamnă să ştim încotro mergem.

în scopul diminuării frecvenţei heterozigoţilor se pot, oare, studia sute de milioane de cupluri umane ? Costul realizării unui asemenea program se ridică la sume uriaşe. S-a calculat, teoretic, nu de mult, costul detectării unei singure mutaţii recesive cu efecte letale. S-a pornit de la premisa că în S.U.A. ar exista 90 000 000 de persoane în perioada reproductivă (45 de milioane de cupluri) şi că în fiecare familie s-ar naşte numai doi copii. Frecvenţa bolii ar fi de 1/10 000. în întreaga populaţie s-ar găsi 18 000 de cupluri cu riscul mare — 25% — de-a avea un copil anormal. Fiecare sarcină ar fi evident monitorizată — ar fi stabilită structura genetică a embrionului. S-ar descoperi 9 000 de embrioni anormali. Pentru a elimina aceşti produşi de concepţie ar trebui cheltuite cîteva milioane de dolari. Suma este imensă pentru o asemenea cercetare. Poate peste cîteva decenii, cînd investigaţiile genetice vor fi automatizate, vor exista „institute pentru stiidiul heterozigoţilor". Pînă atunci se va începe — de fapt s-a şi început'— cercetarea ştiinţifică a comunităţilor intens en- dogame, în care mutaţiile ating frecvenţe foarte mari — exemplele cele mai celebre sînt talasemia răspîndită îndeosebi în unele zone din Italia şi hemoglobina *S,* atît de obişnuită la populaţiile de culoare din S.U.A. şi Africa sud- saharianã.

SUPRAVEGHEREA EMBRIONULUI

Mulţi dintre copiii care mor curînd după naştere au o malformaţie sau un grup de malformaţii. Descoperirea lor, la începutul vieţii intrauterine, ar reduce considerabil mortalitatea nou-născuţilor.

*

La sfîrşitul deceniului trecut, un tînăr medic din Chicago, Nadler, a concretizat o idee veche în medicină : să obţină lichid amniotic şi apoi să facă culturi de celule. Premisa de la care a plecat era cu totul firească. Deoarece în

lichidul amniotic se găsesc celule care au aceeaşi structură genetică ca şi cea a embrionului, dacă embrionul este anormal genetic, atunci defectul va fi prezent şi în celulele din lichidul amniotic. El a demonstrat astfel încă o dată că marile progrese în ştiinţă pot fi uneori produsul unui act temerar.

Amniocenteza — extragerea prin funcţie a lichidului amniotic — este o tehnică veche. Obstetricienii o foloseau pentru evaluarea vîrstei sarcinii şi pentru determinarea R7i-ului fetal. Nu exista nici un risc pentru făt.

Amniocenteza este indicată într-o serie de împrejurări : după naşterea unui copil cu o boală recesivă ; cînd părinţii sînt purtătorii unei modificări cromozomiale, pot naşte un copil anormal ; cînd mama este trecută de 45 de ani (ar fi utilă însă şi la mamele care au peste 40 de ani), pentru a evita riscul considerabil mai mare decît al mamelor tinere, de a naşte un copil cu sindrom Down.

Prima indicaţie majoră a amniocentezei este descoperirea erorilor de metabolism. S-a spus că, în ipoteza în care părinţii sînt heterozigoţi, fiecare embrion are un risc de 25% de a fi anormal. Teoretic vorbind, toate erorile metabolice pot fi descoperite intrauterin. Pînă acum nu s-a reuşit însă să se identifice defectul biochimic decît în ceva mai mult de 50 de boli ereditare, dintre care o parte extrem de grave : tulburări ale metabolismului lipidelor, ale metabolismului carbohidraţilor... Nimeni nu se îndoieşte însă că în viitoarele cîteva decenii va exista posibilitatea de a descoperi toate bolile metabolice.

Sindromul Down este una dintre cele mai frecvente şi mai grave tulburări cromozomiale. Este cunoscută de mai mult de un secol. La jumătatea veacului trecut, surprins de înfăţişarea cu totul particulară a unor copii cu înapoiere mintală profundă, Langdon Down a descris acest sindrom. Pînă în 1959 s-au emis cîteva zeci de ipoteze asupra originii lui. Cu aproape două decenii în urmă s-a demonstrat că toţi copiii anormali au o aberaţie cromozomială, mai exact au 47 de cromozomi. Cromozomul suplimentar aparţine perechii *21.* De aceea, uneori sindromul Down se mai numeşte *sindromul de trizomie 21* (prin trizömie se înţelege prezenţa, în triplicat, a unui cromozom oarecare). Marea majoritate a copiilor bolnavi au o trizomie liberă. Asemenea anomalii rezultă printr-un accident de non-disjuncţie

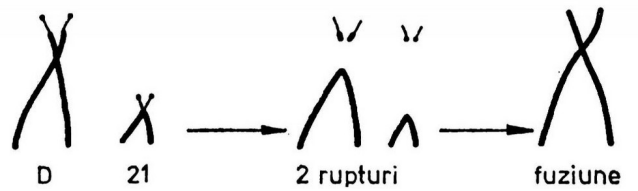


Fig. 8. Modul de formare al unei translocaţii centrice.

(de neseparare a cromozomilor homologi în timpul diviziunilor care duc la formarea celulelor germinale mature). Ca atare, aproape întotdeauna sindromul Down apare sporadic. In cursul anilor s-au depistat însă destul de multe familii cu doi sau mai mulţi copii cu trizomie 21. Mai mult, sindromul a

fost raportat în două sau chiar trei generaţii ale aceleiaşi familii. Concentrarea familială poate avea mai multe explicaţii. Una dintre ele este însă deosebit de importantă. într-un număr relativ mic de cazuri, copiii cu sindrom Down au aparent numai 46 de cromozomi. Aparent, deoarece în realitate au tot 47. Dar cromozomul suplimentar s-a unit cu un alt cromozom, de obicei cu unul din grupul D. Studiind grupele cromozomiale se remarcă cu uşurinţă că în grupa D sînt numai 5 cromozomi (în loc de 6), iar în grupa C apare unul în plus. Şi mai interesant este faptul că 2—3% dintre mamele care au copii cu această aberaţie cromozomială prezintă şi ele aceeaşi fuziune cro- mozomială (în citogenetică se numeşte *translocaţie centrică* sau robertsoniană). Modul ei de formare este simplu. A avut loc iniţial o dublă ruptură cromozomială. Apoi capetele rămase libere s-au unit. S-a format un cromozom mare şi unul mic care de obicei se pierde (fig. 8). Deoarece materialul genetic se găseşte pe cromozomul păstrat, purtătorii translocaţiei sînt normali şi fertili.

Mai departe intervine întâmplarea. Să presupunem, de- altminteri aşa se şi întîmplă de cele mai multe ori, că mama este purtătoarea tulburării genetice şi tatăl normal. Aşa cum se vede *din imaginea care urmează*, ea are un risc de 25% de a avea fie un copil normal, fie un copil cu translocaţie, fie un copil cu sindrom Down, fie cu un singur cromozom 21 *(monozomie).* Ultima posibilitate este incompatibilă cu dezvoltarea intrauterină şi produsul de concepţie

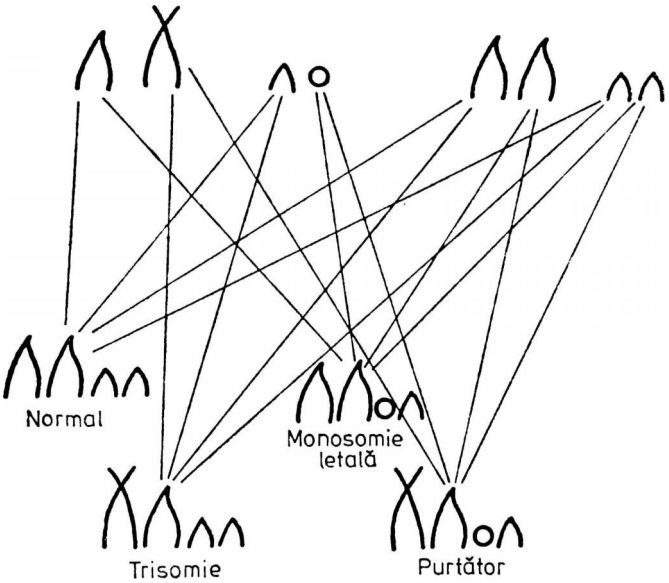


Fig. 9. Orice purtător al unei transloeatii D/G are un risc teoretic de 1/3 de a avea un copil cu sindrom Down.

este eliminat. Practic, o mamă cu translocaţie critică are numai trei tipuri citogenetice de copii (fig. 9).

Evident, cromozomul 21 poate fi translocat şi pr alţi cromozomi — pe alt *21* sau pe un 22 — de pildă. De aceea este obligatorie amniocenteza în toate circumstanţele în care unul dintre părinţi are o remaniere cromozomială descoperită prin studiul obişnuit al cromozomilor. Investigaţia părinţilor cu un

copil cu sindrom Down a devenit o obişnuinţă în multe ţări, printre care şi ţara noastră.

DEFECTELE DE TUB NEURAÏ,

Există o serie de malformaţii grave : hidrocefalia, anen- cefalia, spina bifida, care prezintă o ciudată particularitate — ating frecvenţe neobişnuit de mari în unele ţări ca Irlanda şi Ţara Galilor. De aici, incidenţa scade progresiv spre Anglia de sud. In restul lumii, valorile sînt relativ mici. Dar iată frecvenţele : spina bifida 0,41% în Ţara Galilor şi 0,15% la Londra, anencefalia 0,35% în prima regiune şi 0,14% în cea de-a doua.

Malformaţiile se transmit poligenic. O mamă care a născut un. copil cu una dintre aceste anomalii are un risc de 1/20 de a naşte încă un copil anormal. După doi copii malformaţi, riscul se dublează. Bineînţeles, descoperirea timpurie, în primele trei luni de sarcină, ar avea o deosebită valoare practică, mai ales acolo unde numărul defectelor de tub neural este foarte mare. Iată de ce mult timp s-a crezut că o asemenea speranţă este lipsită de orice justificare, cel puţin în viitorul apropiat. Un cercetător englez, Pederson, a găsit însă, în serul de viţel fetal, o substanţă — o proteină, *alfa-fetopr'oteină* — pe care a numit-o *foetuină.* Mai tîrziu ea a fost descoperită în serul foetal al tuturor mamiferelor, precum şi în serul bolnavilor cu tumori maligne ale ficatului. Substanţa este sintetizată în ficatul fătului. Dacă însă fătul este anencefal, el/produce o cantitate de alfa-proteină considerabil mai mare decît cei normali. O dozare a proteinei în lichidul amniotic permite adoptarea unei atitudini terapeutice adecvate. Este adevărat însă că alfa-proteina creşte şi în alte malformaţii foetale, precum şi în cîteva erori înnăscute de metabolism, cu consecinţe majore. Eroarea n-are importanţă, deoarece poziţia medicală rămîne neschimbată.

împinsă de permanenta curiozitate ştiinţifică, o echipă de biochimişti finlandezi a vrut să vadă dacă nu cumva aceeaşi substanţă este prezentă şi în sîngele mamelor care vor naşte copii cu malformaţii de tub neural. Şi alfa-feto-proteina creşte considerabil. Se accentuează şi în cazul în care produsul de concepţie este mort. Rezultatul trebuie înregistrat cu prudenţă şi completat — înainte de a lua orice decizie medicală — cu toate investigaţiile posibile.

Perspectivele devin mai clare. Lichidul fetal trăieşte „drama" embrionului. Este un martor fidel al multora dintre accidentele lui. La fel şi mama. începem să sperăm că nu peste mult timp vom descoperi, la timp, cel puţin o parte dintre malformaţiile congenitale (S. Chaube — C.A. Swinyard, 1975).

AMNIOFETOGRAFIA

Descoperirea razelor roentgen a constituit neîndoielnic una dintre cele mai importante realizări ale ştiinţei. Marea ei beneficiară a fost medicina. Curînd după pătrunderea ei în medicină, s-a încercat să se vizualizeze fătul. Toţi înţelegeau imensele avantaje pe care le oferea noua tehnică. In primul rînd sperau să descopere cît mai curînd posibil existenţa unei malformaţii

congenitale, evident a unei anomalii scheletice. Prezenţa ei ar fi permis adoptarea unei atitudini adecvate. Primele rezultate au fost nesatisfăcătoare. Se adăuga şi riscul deloc neglijabil al iradierii mamei şi fătului. Au trecut însă deceniile şi numeroase ameliorări âu făcut posibil studiul fătului. Metoda este simplă. Se introduce o substanţă de contrast şi se face o radiografie. în acest fel se obţin numeroase informaţii asupra dezvoltării fătului. Mai întîi se precizează dacă există sau nu malformaţii osoase. Fireşte, în toate împrejurările în care bănuim o asemenea eventualitate, amniofetografia devine o necesitate. Apoi, se poate confirma sau infirma o anomalie a tractului digestiv. în sfîrşit, pentru a nu mai cita decît un singur rezultat, ea stabileşte dacă sarcina este simplă sau gemelară. Metoda nu este lipsită încă de anumite riscuri şi de aceea nu este încă o tehnică de rutină.

ULTRASONOSCOPIA

Un principiu simplu — ultrasunetele traversează ţesuturile, se culege ecoul şi acesta este tradus pe un osciloscop (este de fapt un derivat al sonarului). Numele tehnicii variază de la o zonă la alta, unii o numesc ultrasonoscopie, alţii ecotomografie. Ea are, fireşte, largi aplicaţii în medicină, deoarece este unul dintre mijloacele de investigare a profunzimii organismului. Are şi un ţinare avantaj, este inofensivă. Iniţial ea oferea numai imagini în alb şi negru. Acum ele sînt colorate — un progres remarcabil într-un timp deosebit de scurt. Indiferent de culoare, datorită ultrasunetelor se poate stabili numărul feţilor, se pot descoperi malformaţiile osoase, îndeosebi anencefalia, chiar la sfîrşitul lunii a treia, şi gradul de dezvoltare a craniului.

în ultimele două decenii s-au descoperit numeroase metode de urmărire a evoluţiei embrionului. Există astfel posibilitatea de a constata şi a hotărî evoluţia viitoare a unora dintre produşii de concepţie handicapaţi genetic. Este totuşi prea puţin, dacă se porneşte de la ideea că, aproape întotdeauna, se încearcă doar evitarea reapariţiei unui copil anormal. Mergînd deocamdată doar cu gîndul, undeva în secolul următor, „unităţile de investigare genetică a embrionului" vor studia sistematic structura genetică a fiecărui produs de concepţie. Automatizarea cercetării cito- genetice şi biochimice va aduce rezultatul în cîteva zile. Mai mult chiar, cu siguranţă, multe anomalii vor putea fi corectate, astfel încît evoluţia va continua — embrionul va obţine paşaportul pentru viaţă.

într-un viitor nu prea îndepărtat, „institutele pentru studiul genetic al embrionilor" vor juca un rol de maximă însemnătate. Ele vor descoperi toţi produşii de concepţie handicapaţi genetic şi vor propune părinţilor o soluţie. Trebui^ subliniat acest aspect social : vor propune şi nu vor impune. Desigur, decizia o, vor lua părinţii. O malformaţie poate fi considerată gravă de unii părinţi şi acceptabilă de alţii. în adoptarea atitudinii finale vor interveni factori multipli, nu întotdeauna uşor de analizat. Situaţia va deveni extrem de complicată în cazul în care nu se va şti cu certitudine dacă viitorul copil, deşi

handicapat genetic, va fi dependent social sau va reuşi să-şi asigure un grad de independenţă. Discutând această problemă, geneticianul francez Jean de Grouchy [30] este de părere că ho- tărîrea va depinde într-o mare măsură de opiniile noastre morale.

★

Se vor dezvolta, în acelaşi timp, toate căile care duc la descoperirea postnatală a bolilor ereditare, în mod cu totul deosebit a erorilor înnăscute de metabolism care beneficiază de un tratament adecvat. Acesta este criteriul major, dar nu singurul. Simultan se cunoaşte şi frecvenţa heterozigoţilor şi a homozigoţilor anormali.

Pînă acum s-a organizat o vastă campanie de descoperire a copiilor cu fenilcetonurie. Este o tulburare relativ rară : 1/7 000—1/14 000 în medie 1/10 000 de nou-născuţi. Este frecventă — 1% — în spitalele de handicapaţi mintal. Fenilcetonuria este una dintre puţinele erori de metabolism grave, care beneficiază de un tratament eficient. Instituirea unui regim alimentar specific împiedică apariţia înapoierii mintale, cu condiţia să fie început în primele luni de viaţă. După aceea, apar leziuni nervoase ireversibile. Copiii bine trataţi, suficient de mult timp, au un coeficient de inteligenţă doar cu 10 puncte mai mic decît cel al copiilor normali. Ca atare, ei pot urma o şcoală obişnuită. Copiii netrataţi au un coeficient de inteligenţă foarte mic : 50. Mai mult, fetele corect tratate sînt fertile şi nasc — dacă sînt supuse în timpul sarcinii unei alimentaţii sărace în fenilalanină — copii normali[31].

De aceea, în multe colţuri ale lumii au fost create programe largi de descoperire post-natală a fenilcetonuriei. Ca şi în acest caz, în viitorul apropiat cu siguranţă vom reuşi să descoperim şi să tratăm numeroase alte erori de metabolism !

TRATAMENTUL BOLILOR METABOLICE EREDITARE

înainte de a discuta tratamentul actual al bolilor metabolice ereditare şi speranţele pe care le aduce genetica în depistarea şi vindecarea lor, vom schiţa modul de apariţie al acestor anomalii.

Să presupunem existenţa unui lanţ metabolic în care substanţa *A* este transformată în *B,* aceasta în *C,* ea în D şi aceasta în produsul final F. Fiecare etapă este controlată de o enzimă specifică Ei-E_2-E_3 şi E_4. Bineînţeles, fiecare enzimă este condiţionată de o genă specifică, aşa cum se

30 **De Grouchy, J., *Les nouveaux Pygmalions,* Gauthier-Villar, Paris, 1973.**
31 **Georgmăneanu M., *Patologia prenatală,* Edit. medicală, Bucureşti, 1972.**

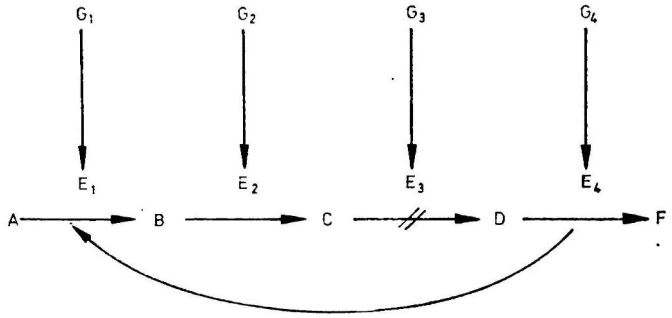


Fig. 10. Controlul unui lanţ metabolic.

vede în fig. 10. In condiţii normale, produsul final controlează printr-un mecanism de retroinhibiţie cantitatea de proteină sintetizată. Cînd *F* a diminuat sub o anumită limită, se poate relua sinteza. Cînd a atins un prag suficient pentru necesităţile celulei, sinteza se opreşte. A apărut însă o mutaţie în gena G_3. Implicit, lipseşte enzimă E_3, iar lanţul metabolic este blocat — nu se mai formează produsul intermediar D. Consecinţele sînt multiple :

– lipseşte produsul final şi absenţa lui explică toate fenomenele clinice, ca în unele hipotiroidii ;

– lipseşte produsul *D ;*

– se acumulează cantităţi mari de produs C. Dacă este toxic, antrenează tulburări clinice ;

– nu mai poate fi controlată activitatea enzimei Ej, deoarece a dispărut inhibitorul, produsul F.

Tratamentul bolilor ereditare este, astfel, condiţionat de mecanismul de apariţie. Deseori se ameliorează tulburările clinice administrîndu-se produsul deficient. Medicina face aşa de cîteva decenii. De pildă, hormonii tiroi- dieni au efecte spectaculoase în hipotiroidism, iar insulina permite diabeticilor să ducă o viaţă aproape normală. Din ce în ce mai multe boli endocrine ereditare beneficiază din plin de o medicaţie de substituţie. Aşa cum spuneam, alte tulburări genetice sînt urmarea acumulării unui precursor toxic. Logic, singurul tratament eficient este restricţia substratului. De pildă, în galactozemie, excluderea lactozei are efecte remarcabile. O serie de boli ereditare sînt ameliorate

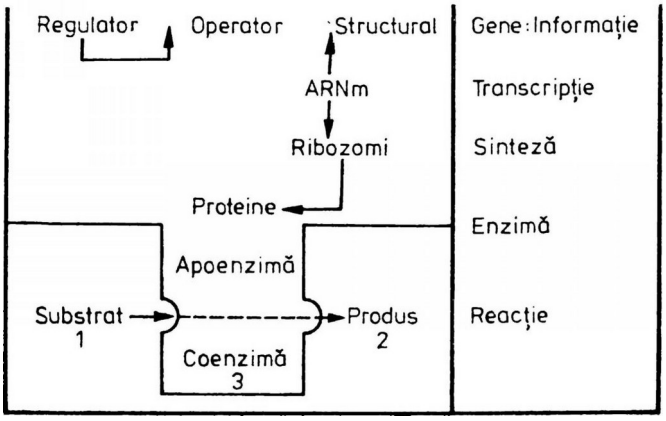


Fig. 11. Terapeutica bolilor genetice. Ingineria mezologică: 1 — reducerea substratului ; 2 — înlocuirea produsului final ; 3 — suplimentarea coenzimei (după Scriver 1968).

prin suplimentarea de vitamine B_6, B_{i2}, *D* sau PP. Apoi, pe măsură ce înţelegem mai bine mecanismul de apariţie al bolilor ereditare, găsim şi noi soluţii terapeutice. In binecunoscuta gută, expresie a acumulării de acid uric, cea mai eficientă soluţie o constituie tratamentul cu inhibitori (fig. H)-

Un progres remarcabil 1-a constituit introducerea ureei în tratamentul hemoglobinei S. In soluţie de apă, ureea se descompune în ioni de amoniu şi ioni de cianat. Cianatul măreşte afinitatea hemoglobinei pentru oxigen şi restaurează forma normală a hematiei. Din păcate, unele efecte toxice limitează valoarea acestui tratament.

In sfîrşit, chirurgia îşi păstrează locul pe care 1-a avut întotdeauna. Ea repară numeroase malformaţii congenitale cu rezultate uneori spectaculoase sau, pentru a mai da un singur exemplu, intervine preventiv pentru a împiedica apariţia unor tumori. ^

Acestea sînt cîteva dintre posibilităţile medicinii actuale. Fără nici o îndoială, ea a făcut emoţionante progrese care au salvat viaţa unui număr uriaş de oameni. Cu toate acestea, stadiul existent este încă departe de a putea oferi

un tratament eficient pentru cele mai multe tulburări ereditare. Prima mare victorie împotriva bolilor ereditare va fi obţinută atunci cînd vom reuşi să administrăm enzimă deficientă. Deocamdată este încă imposibil, deoarece enzi- mele exogene sînt inactivate rapid — organismul produce anticorpi care le distrug. Ar trebui găsită o cale de a evita inactivarea acestor substanţe şi, mai mult decît atît, de a le asigura fixarea în organele ţintă. Se pare că ne îndreptăm rapid spre acest ţel, considerat pînă de curînd o himeră.

ENZIME APARATE...

O serie de boli ereditare sînt consecinţa acumulării unui produs specific care nu poate fi metabolizat. Defectul iniţial se găseşte în lizozomi, în aceste mici organe celulare capabile să degradeze materialele biologice. Uzinele digestive îşi îndeplinesc misiunea graţie unor enzime particulare

– hidrolaze. Este suficient ca una singură să lipsească şi „banda de lucru" se opreşte. în organism, în diferite ţesuturi şi organe se strîng produşi toxici. în boala Tay-Sach

– şi ea -consecinţa unei deficienţe enzimatice —•lipidele acumulate în sistemul nervos duc la înapoiere mintală progresivă, paralizie, orbire şi în cele din urmă la moarte. Totul ar dispare dacă am găsi un mijloc de a asigura organismului enzimă deficientă. Teoretic, ar fi simplu. Enzimă introdusă este captată de celulă prin endocitoză şi fuzionează cu lizozomii. Apoi intră în funcţiune. Dar... enzimele străine pătrunse în organism generează reacţii imunologice care distrug substanţa atît de necesară. Se părea că enzi-

moterapia nu va intra prea curînd în medicină. Elizabeth Neufeld, de la Institutul naţional de sănătate de la Be- thesda, a remarcat însă că lizozomii se „joacă" uneori cu propriile lor enzime : le pun în circulaţie şi ele sînt imediat captate de alţi lizozomi. Captarea nu ar fi însă posibilă, dacă celula receptoare nu ar recunoaşte prompt şi specific enzimele. S-a dedus că toate hidrolazele trebuie să aibă un loc de identificare sau, mai sugestiv, „un paşaport". Biochimic, ar putea să fie un reziduu de zahăr. Aşa s-a născut ideea de a izola „paşaportul" şi de a-1 fixa pe enzimele care urmează să fie administrate bolnavilor. Chiar şi aşa enzimă ar putea fi atacată de alte enzime şi neutralizată, cu mult înainte de a începe să acţioneze sau ar declanşa un răspuns imun. în sfârşit, nu se ştie dacă ar supravieţui competiţiei cu alte enzime lizozomale.

De aceea, biochimistul englez G. Gregoriadis s-a gîndit la o cale neobişnuită, să introducă agentul terapeutic într-o substanţă biodegradabilă şi s-o injecteze direct în ţesutu- rile-ţintă. Acolo purtătorul scapă de încărcătură, şi este distrus. Probabil, ideea i-a fost generată de Alee Bangham. Acesta crease de cîţiva ani lipozomi, structuri similare membranei celulare constituite din straturi duble de lipide alternînd cu compartimente apoase. Primele rezultate au fost spectaculoase. „Am înglobat (în aceste formaţiuni) un număr de enzime" — scria Gregoriadis — „şi am văzut că izolarea era atît de eficientă încît, pentru a avea acces la enzime, membranele trebuiau distruse cu un detergent. Apoi am injectat lipozomi cu enzime la şobolani ; spre bucuria noastră lipozomii au rămas intacţi, deşi au pătruns în circulaţie. După cîteva minute, lipozomii şi conţinutul lor au părăsit sîngele şi au intrat în ficat şi în splină. Imediat, am descoperit că purtătorii lipozomali au transportat enzimele direct în lizozomii celulelor hepatice şi splenice, exact acolo unde era nevoie." [32]. Nu era însă suficient. Mai trebuia demonstrat că enzimă a început să funcţioneze. Pentru a confirma acest fenomen, echipa lui Gregoriadis a făcut apel la culturi de celule. Modelul era simplu. Unele celule crescute în culturi sînt capabile să concentreze în lizozomi un zahar (sucroza) adăugată în mediul nutritiv — deoarece n-au invertază (enzimă care desface sucroza în glucoză şi fructoză). Dacă în culturi se introduc lipozomi cu invertază şi dacă, consecutiv, în locul sucrozei apar glucoza şi fructoza, atunci este cert că invertaza a funcţionat. Şi aşa s-a întîmplat.

Gregoriadis s-a gîndit la utilizarea unei game largi de lipozomi. Lipozomii utilizaţi iniţial aveau încărcătură electrică negativă. Dacă ar schimba-o ? Spre surpriza lui, purtătorii enzimelor rămîn mai mult timp îţi circulaţie. încearcă, folosind această proprietate, să trateze două dintre cele mai cunoscute erori înnăscute de metabolism fenilce-

32 **Gregoriadis G., în New *Scientist,* 1973, 69, 878, 891.**

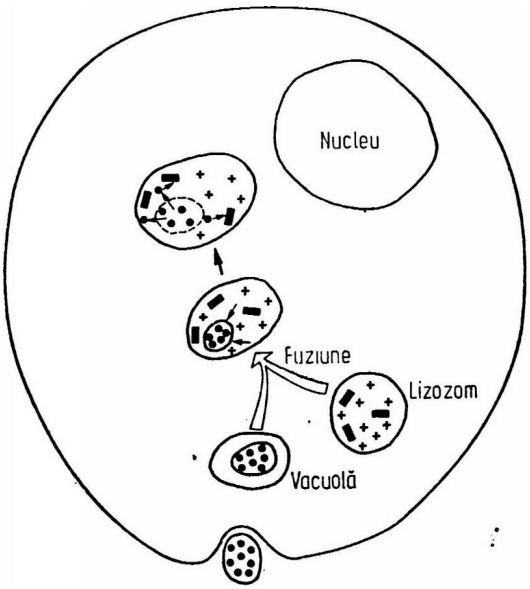


Fig. 12. Un lipozom conţinînd molecule de enzimă (puncte) este captat de o celulă prin endocitoză. Va- cuola fuzionează cu lipozomul care conţine molecula substrat (dreptunghi). Enzimele lipozomiale desfac straturile de lipide şi eliberează enzimă care poate acţiona asupra substratului (după Gregoriadis 1973).

tonuria şi galactozemia. Lipozomii ar fi degradaţi şi enzimele eliberate ar reduce nivelul fenilalaninei şi galacto- zei — crescut în cele două tulburări şi vinovate de gravele tulburări clinice. (Fig. 12)

Apoi Gregoriadis a observat, cu totul întâmplător, că lipozomii se îndreaptă preferenţial spre tumorile maligne, într-una dintre experienţe a inclus în lipozomi o substanţă banală, o albumină marcată (cu izotopi) şi a constatat că tumora fixase de cincizeci de ori mai multă albumină decît ţesuturile normale. Explicaţii avea, ipotetice, este adevărat. Dar îl interesa mai mult efectul. De aceea a introdus în lipozomi *actinomicina* D, un agent anticanceros. Rezultatele au fost mult mai bune decît se aştepta. Cu toate acestea trebuia să înainteze cu prudenţă. Actinomicina este toxică pentru ţesuturile sănătoase. Singura modalitate de a evita lezarea lor este orientarea directă a substanţei spre ţintă. Se pare că a găsit mijlocul : să acopere suprafaţa exterioară a lipozomilor cu anticorpi care să reacţioneze specific cu antigenii tumorali. Nu este o simplă idee. In primele cercetări de laborator *in vitro,* actinomicina a împiedicat specific evoluţia celulelor tumorale.

începutul pare fascinant. Nu cumva s-a găsit într-adevăr un mijloc de a corecta o parte dintre erorile de metabolism şi de a trata tumorile ? Gregoriadis merge cu speranţele şi mai departe. El crede că în curînd se vor putea fabrica anticorpi. Ei vor fi fixaţi pe suprafaţa lipozomilor şi aruncaţi în circulaţie. Multe deficienţe imunologice ar fi compensate uşor.

ALTE IDEI

Ar mai fi o soluţie, aparent mai simplă. Ea aparţine unei echipe de geneticieni de la Universitatea Stanford. Membrii formaţiei s-au gîndit să

exploateze proprietăţile particulare ale macrofagelor, -celule care au rolul de a elimina din organism orice material străin. Simplu, printr-un proces numit endocitoză, „înghit" particulele indezirabile. Pornind de la această particularitate, ei au încercat să „oblige" maerofagele să capteze enzimele şi, în acest fel, să ofere celulelor organismului materialul lipsă. Au operat în condiţii de laborator. în mediul de cultură au introdus o enzimă — uricaza — şi au testat periodic nivelul enzi- matic. în maerofagele care au „trăit" într-un mediu cu uri- cază, concentraţia enzimei era de 20 de ori mai mare decît în maerofagele de control.

Asigurarea cu proteine ridică însă probleme de o certă complexitate, sau cel puţin aşa se pare acum. Cum pot fi obţinute proteinele ? Cea mai simplă soluţie pare să o ofere culturile de celule. De ce să nu se culţii celulele bolnavului, să fie transformate selectiv şi apoi să se reinoculeze donorului ? Nu este însă foarte simplu. înainte de a trece la experienţe va trebui să se studieze şi structura celorlalte enzime prezente în celulele cultivate. Nu este deloc exclus ca una dintre ele să sufere o mutaţie şi mai tîrziu în organism să interfereze un lanţ metabolic specific.

Probabil însă, în deceniile următoare, se va continua sintetizarea directă a proteinelor. Ele vor fi administrate apoi handicapaţilor genetic. Totul va depinde de viteza cu care biochimiştii vor elucida structura primară a proteinelor şi ulterior de capacitatea lor de a le sintetiza. Este neîndoielnic că în viitorul apropiat se va avea la dispoziţie un repertoriu larg de proteine, îndeosebi de proteine care pot fi obţinute în cantităţi mari. Este interesant că în urmă cu un deceniu sinteza insulinei era considerată o sarcină formidabilă. între timp a devenit o realitate.

Nu de puţine ori destinul unui bolnav este condiţionat de momentul diagnosticului şi, deci, de momentul în care se instituie tratamentul. Ideal ar fi ca aceste momente să fie situate la începutul vieţii intrauterine, mai înainte ca leziunile organice să devină ireversibile.

O spectaculoasă experienţă efectuată pe şoareci arată cît de eficace ar fi un asemenea tratament. La şoareci există o mutaţie care împiedică dezvoltarea normală a oto- litelor. Consecutiv, animalele prezintă tulburări neurologice importante. O tulburare asemănătoare este întâlnită şi la puii născuţi din mame cu o alimentaţie deficientă în magneziu în timpul sarcinei. Este suficient să se corecteze insuficienţa şi se nasc numai pui normali.

Fenomene similare sînt cunoscute şi la om. Cel mai concludent exemplu îl constituie eritroblastoza fetală — anemia gravă prezentă la copiii *Rh* negativ născuţi din mame *Rh* pozitiv. Deseori singurul tratament eficace este exsan- guinotransfuzia postnatală. Este eficace, dar uneori tardivă. De aceea s-a încercat transfuzia intrauterină şi rezultatele au fost bune.

MEDICAMENTELE ŞI RITMURILE BIOLOGICE

Manifestările ritmice ale vieţii au fascinat lumea antică. Cu toate acestea *cronobiologia* — ramură a biologiei care studiază ritmurile biologice — a apărut relativ recent. Studiile pe animale au început abia acum treizeci de ani, iar cronobiologia umană trăieşte o perioadă de intensă efervescenţă.

Ritmurile biologice sau fiziologice sînt o caracteristică a vieţii, ele sînt întîlnite la toate nivelele organizării animale. Frecvenţa ritmurilor este surprinzător de variată, ele se succed în cicluri de o secundă sau mai puţin sau în cicluri mari de o lună, de un an sau mai mult.

Unele sînt condiţionate genetic, altele nu sînt nimic altceva decît răspunsul organismului la modificările ritmice ale mediului. Dintre acestea ne vom opri asupra unuia singur, a celui mai important pentru genetica medicală, a *ritmului circadian* (de la latinescul *circa* = aproximativ, *dies* = zi), adică asupra ritmurilor cu o frecvenţă de 24 de ore, corespunzătoare rotaţiei Pămîntului în jurul axei sale.

Este cel mai vechi ritm pe care 1-a descoperit evoluţia. Este întilnit la toate organismele, de la bacterii la om. Ca şi alte tipuri de bioritmuri, au o origine cert genetică. Intervin şi subtili factori de mediu — lumină, temperatură, variaţii electromagnetice.

Forţa musculară — de pildă — manifestă variaţii ritmice de-a lungul zilei, ventilaţia respiratorie este maximă spre prînz şi minimă noaptea.

Iată un alt exemplu, dealtminteri şi cel mai binecunoscut, ritmul steroizilor hormonali. La om, glanda suprarenală începe să secrete hormoni înainte de trezire, înainte de ora 6 şi atinge imediat o valoare maximă. Apoi concentraţia scade şi începe să crească din nou în zori.

S-a remarcat însă că noi putem influenţa într-o oarecare măsură ritmurile circadiene pentru o serie de variabile. Mult mai important este însă faptul că studiul biorit- murilor a aruncat o nouă lumină asupra organismului. Datorită cronobiologiei s-a înţeles că, sub raport biochimic, organismul variază de la o fază la alta a ritmului circadian. Şi, ca atare, că în perioade diferite ale ritmului, el reacţionează diferit la acelaşi stimul — medicamente, otrăvuri, radiaţii ionizante, endotoxine (L. E. Scheving, 1976). De pildă, dimineaţa, după ingestia de alcool, alcoolemia creşte rapid. Seara, corespunzător aceleiaşi cantităţi — 0,65 g pe kg/corp — concentraţia de alcool din sînge este mai mică şi creşte mai lent.

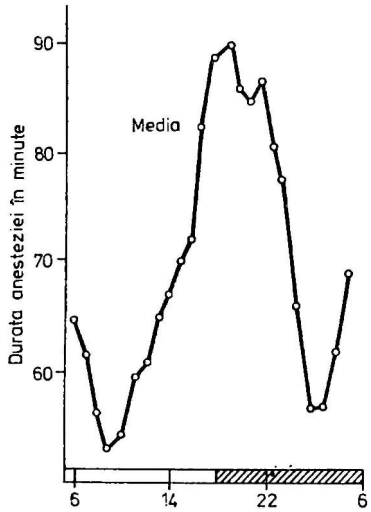
Unele variaţii sînt neobişnuit de mari. De pildă, aceeaşi doză de fenobarbital antrenează, dacă este administrat

Fig. 13. Susceptibilitatea ritmului circadian al şoarecelui la feno-barbital (după Scheving 1976).

într-o anumită fază a ritmului, un somn scurt dé numai 43 de minute şi un somn lung de 104 minute, dacă este administrat în altă fază a ritmului circadian (fig. 13). Şi efectul anestezicelor, folosite îi> stomatologie, este condiţionat de momentul administrării. O doză injectată dimineaţa, la ora 8,

sau după-amiaza, la ora 17, antrenează o anestezie de 20 de minute. Injectată la ora 15 are o acţiune de 50 de minute.

Chiar şi supravieţuirea la o doză potenţial letală este în funcţie de faza circadiană. De exemplu, o doză de amfetamine, administrată animalelor de experienţă la ora 6, induce o mortalitate mică, de 6%. Aceeaşi doză administrată noaptea, în jurul orei 24, măreşte procentul la 77. In sfîrşit, toxicitatea unui citostatic — citozin-arabinozida — este şi ea puternic influenţată de momentul administrării.



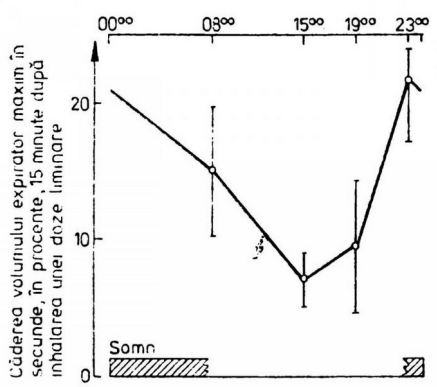
Am dat cîteva exemple dintr-un domeniu în plină cercetare, din necesitatea de a demonstra că, în viitorul apropiat, terapia va ţine seama din ce în ce mai mult de variaţiile circadiene. Primele rezultate sînt mai mult decît promiţătoare. Rata de vindecare a leucemiei, precum şi timpul de supravieţuire a animalelor canceroase s-au ameliorat spectaculos în momentul în care s-a ţinut seama de variaţiile răspunsului toxic. Dozele au fost astfel fracţio- nate : s-au administrat cantităţi mai mari, cînd animalul este cel mai puţin susceptibil şi doze mici, în fazele de maximă sensibilitate. La diabetici, dealtminteri fenomenul este valabil şi pentru persoanele sănătoase, nevoile de insu- lină sînt mai mari spre prînz decît în restul zilei. De acest ritm trebuie ţinut seama în tratamentul bolii. Pornind de aici a început să se recomande ca insulina să fie injectată îndeosebi dimineaţa.

Endocrinologia trece şi ea printr-o perioadă de restructurare. De foarte mulţi ani se tratează cu succes insuficienţa corticosuprarenală. Conform unei scheme clasice, doza zilnică de hormoni corticoizi era fracţionată în trei. Biochimiştii americani Reinberg şi Ghata au propus un alt model : doza totală să fie repartizată în două, fracţiunea cea mai mare — două treimi — să fie administrată dimineaţa, iar restul de o treime, seara. Rezultatele au fost considerabil mai bune decît cele obţinute clasic. De aceea Merouze spunea că „felul în caro se dă, face mai mult decît ceea ce se dă".

începe — necesar — să se modifice un punct de vedere bine statornicit in medicină. Iată cum formulează H.W. Simpton, biochimist englez, impactul

cronobiologiei asupra medicinii: „Educaţia medicală, învăţată şi practicată în ultima sută de ani, a pus accentul pe constanţa sis-

Fig. 14. Variaţiile circadiene ale susceptibilităţii bron- şice la extractul de praf de casă (după M. A. d'Adler).



temelor fiziologice : *inter alia* că această constantă este o caracteristică a vieţii." Acest punct de vedere trebuie modificat. Bolnavii înşişi trebuie să-şi cunoască ciclurile biologice. Astfel, este un fapt banal că susceptibilitatea astmaticilor este mai mare noaptea decît ziua şi crizele de astm apar chiar în camere cu aer filtrat, lipsit de alergene. (Fig. 14). Aceasta înseamnă că declanşarea unei crize implică şi. participarea unor factori „interni". De aceea vor lua medicamente în funcţie de variaţiile organismului. De asemenea, hipertensivii care îşi iau singuri tensiunea arterială vor ţine permanent seama de ritmurile circadiene.

De aceea credem că medicina de mîine va include cro- nobiologia printre preocupările ei majore.

IMBĂTRINIREA... O ENIGMĂ

Toţi vom muri cîndva, linii mai devreme, alţii mai tîrziu. Dar de ce ? O întrebare asupra căreia s-au aplecat mai întîi filosofii şi evoluţionişti, apoi geneticienii, bio- chimişti, filozofii... Fiecare a privit iniţial problema din propriul lui unghi. ;

Murim — s-a spus adesea —, deoarece moartea este o condiţie indispensabilă progresului biologic. Cu cît generaţiile' se succed mai repede, cu atît selecţia naturală poate opera mai energic. Ipoteza este plauzibilă, dar nu şi lipsită de puncte slabe. Dacă ar fi aşa, moartea ar trebui să sur- vină curînd după terminarea perioadei reproductive. Or, nu se întîmplă decît rareori aşa.

Un evoluţionist îndrăzneţ şi original, John Maynard Sussex, a formulat o altă explicaţie. Evoluţia a favorizat animale care se reproduc timpuriu, atunci cînd există puţine riscuri de pierdere a potenţialului reproductiv şi cînd, în organism, nu s-au acumulat prea multe mutaţii cu efecte detrimentale. Moartea n-ar fi nimic altceva decît preţul pe care fiecare organism îl plăteşte pentru a se reproduce.

Asupra relaţiei dintre îmbătrînire şi selecţia naturală părerile sînt mult mai diverse. Pentru mulţi gerontologi, senescenţa nu este un produs al selecţiei

naturale. Imbă- trînirea apare după terminarea perioadei reproductive, atunci cînd selecţia şi-a terminat misiunea. Sau, conform unui alt punct de vedere, senescenţa este indirect supusă rigorilor selecţiei, în măsura în care este legată genetic de alte caractere (R.D. Guthrie, 1969).

Ipoteza este departe de a fi însă satisfăcătoare. De pe poziţiile geneticii clasice selecţia naturală este o forţă omniprezentă, un mecanism complex de reglare a populaţiei. Cum ar putea atunci bătrîneţea să fie un proces întîmplător ? De aceea V.C. Wynne-Edwards [33] a avansat ideea că senescenţa este un fenomen necesar, ea trebuie să regleze densitatea populaţiei. Imbătrînirea ar fi astfel un fenomen adaptativ.

Din punct de vedere practic, n-are însă nici o importanţă. Din momentul naşterii, la orizont se conturează, departe, îmbătrînirea şi moartea.

Orice încercare de definiţie a îmbătrînirii are un caracter arbitrar. Pe bună dreptate s-a spus cîndva : „A devenit de la început evident că orice definiţie precisă a bătrîneţii este deocamdată imposibilă. Conceptul de îm- bătrînire nu poate avea, în prezent, aceeaşi semnificaţie pentru protistologul care studiază senescenţa unei clase de protozoare, pentru ecologul care cercetează tabelele de mortalitate ale populaţiilor de vertebrate sălbatice, sau pentru patologul care studiază cauzele morţii la şobolanii de laborator de diferite vîrste". Această punere la punct ilustrează, de la început, ideea că îmbătrînirea, ca oricare alt fenomen biologic, poartă amprenta particularităţilor de specie.

La om este greu să se delimiteze momentul în care începe bătrîneţea. Fiecare individ îmbătrîneşte în felul lui, iar în cadrul organismului deteriorarea este inegală. E. Pamfil şi D. Ogodescu (1976) reamintesc că procesul de sclerozare debutează în momentul în care copilul a luat contact cu lumea exterioară şi va continua lent pînă în ultima parte a vieţii, cînd modificările se accentuează rapid. După 40—50 de ani acuitatea vizuală şi auditivă diminuează. îmbătrînirea este astfel un fenomen progresiv şi ireversibil [34].

Arbitrar, bătrîneţea ar începe după o lungă perioadă preparatorie, în jurul vîrstei de 65 de ani. Cel puţin la omul contemporan, dintr-o serie de regiuni de pe glob.

Imbătrînirea este un fenomen biologic evident. Un noian de date demonstrează cît de profunde sînt diferenţele între tinereţe şi bătrîneţe. Intre 30 şi 91 de ani muşchii pierd 30% din greutatea lor. Se reduce, în aceeaşi perioadă, numărul celulelor renale şi a papilelor gustative de pe suprafaţa limbii. Capacitatea funcţională a plămînului scade la jumătate. Memoria este mai puţin fidelă, capacitatea de efort se reduce, acuitatea vizuală sau gustul declină. De multe ori, pe primul plan se instalează treptat sau brutal modificările psihice [35]. S-a spus de nenumărate ori, este aproape o dogmă, că paralel cu vîrsta scade numărul celulelor din creier.

---

33 **Wynne-Edwards, V.C., *Animal Dispersion,* Jafner, New York, 1962.**

34* **Pamfil E., Ogodescu D., *Psihozele,* Edit. Facla, Timişoara, 1976.**

35 **Postelnicii. D., Chira, Al., Săhleanu, V., *Introducere în gerontologie,* Edit. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1969.**

*

De-a lungul anilor, biologia a lansat numeroase ipoteze asupra bătrîneţii. S-a bucurat cîndva de multă popularitate ideea că fiecare dintre noi se naşte cu o anumită vitalitate şi depinde de noi dacă o vom consuma repede sau lent. S-a presupus, apoi, că longevitatea este expresia modului de viaţă. Un individ supus unor streSs-uri permanente va trăi mai puţin decît cel care a avut şansa să se nască într-un complex ambiant mai puţin traumatizant sau care a ştiut să evite stress-urile. Faptele experimentale au infirmat această sugestie. Stress-urile nu reduc, iar exerciţiile nu prelungesc viaţa. într-o serie de experienţe convingătoare s-a văzut că stress-urile chimice repetate îmbolnăvesc animalul dar nu-i reduc longevitatea. Munca, chiar munca dificilă are, dimpotrivă, un rol pozitiv.

Seria ipotezelor continuă. S-a vorbit despre *colagen* — care constituie o mare parte din proteinele organismului — şi s-a afirmat că, în timp, el devine mai rigid şi alterează funcţiile organelor. S-a presupus că îmbătrîni- rea ar fi expresia producţiei de radicali liberi, formaţi în timpul reacţiilor celulare energetice. Ei au o acţiune toxică care duce, în cele din urmă, la moartea celulei. în ultimii ani s-a atribuit un rol important lizozomilor. Membrana acestor mici formaţiuni citoplasmatice se permea- bilizează eliberînd enzime hidrolitice, vinovate de deteriorarea celulei.

Nici una dintre aceste ipoteze nu exclude total prezenţa eredităţii, dar îi atribuie un rol mai puţin important.

Astăzi, cea mai mare parte a biologilor cred că îmbătrînirea este un fenomen genetic. Presupunerea lor porneşte de la solide argumente. Fiecare specie are o longevitate medie caracteristică : efemeridele trăiesc doar o zi, iar marile broaşte ţestoase, 150 de ani. Intre ele, la jumătatea drumului se află omul. Media de viaţă a populaţiilor din ţările dezvoltate oscilează în jurul a 70 de ani, la bărbaţi şi ceva mai mult la femei. Această constatare a fost una dintre primele premise ale teoriei genetice a îmbătrînirii. Ea a fost întregită de studiul morfogenezei — al dezvoltării embrionului —, creşterii şi diferenţierii organismului. Toate fenomenele menţionate sînt controlate genetic. Genele care controlează diviziunea oului, formarea ţesuturilor şi organelor intră în funcţiune într-o exactă succesiune, în momente bine definite. Totul se desfăşoară conform programului genetic. De ce n-ar fi programată şi îmbătrînirea ? Ipoteza este îndrăzneaţă şi, sub raport practic, fecundă.

Ce înseamnă însă programare genetică ? Gedda compara cîndva longevitatea cu un tort pe care arde un număr imens de luminări, de lungimi diferite. Ele se sting treptat. Luminările sînt evident genele. Ereditatea ar „stabili", de la început, longevitatea fiecăruia dintre noi, o longevitate relativă fireşte. Concepţia lui Gedda se apropie de cea a lui M. Buerger (1957). Pentru acesta îmbătrînirea începe odată cu concepţia şi continuă lin şi neîntrerupt.

Există încă o variantă a acestei teorii. Conform ei îmbătrînirea ar fi controlată de gene speciale, genele de îmbă- trînire care intră în activitate tîrziu în cursul perioadei adulte.

In cadrul speciei, longevitatea are un caracter individual. Se pare că marile variaţii individuale sînt condiţionate genetic. Cea mai concludentă dovadă a adus-o studiul gemenilor. In urmă cu două decenii, Kallmann a cercetat media de viaţă a cîtorva sute de cupluri de gemeni monozigoţi şi dizigoţi, de acelaşi sex şi de sexe diferite. El a remarcat că, după dispariţia primului membru al cuplului de monozigoţi moare şi al doilea, după — în medie — 36,9 luni. Diferenţa creşte la 78,3 luni, la dizigoţii de acelaşi sex şi la 126,6 luni, la gemenii cu sexe diferite. L. Gian- ferrari, care a analizat aceste date, reaminteşte şi cîteva coincidenţe bizare : doi monozigoţi care au murit în aceeaşi zi. Amîndoi aveau 86 de ani. Alţi doi gemeni monozigoţi au murit la interval de 25 de zile [36].

Există apoi o corelaţie strînsă între longevitatea părinţilor şi cea a copiilor. Oricum, fiecare îmbătrîneşte în propriul său fel. „Întrucît fiecare om îşi trăieşte propriul său destin, îmbătrîneşte într-un moment şi într-uri tempo ce corespunde destinului său individual" (Hirsch, 1926).

Deosebit de edificatoare sînt cercetările experimentale. S-a ajuns la concluzia că celulele crescute în laborator au o longevitate limitată. Fibroblastele nu cresc şi nu se divid decît de 50 sau de 60 de ori. Apoi mor. Ajung la o asemenea performanţă doar dacă aparţin unui embrion. In cazul în care donorul a fost mai vîrstnic, potenţialul de diviziune a celulelor scade» rapid. Acesta este celebrul *fenomen Hayflick,* după numele celui care 1-a descris prima dată. El este un fenomen universal.

Hayflick a inaugurat o serie de cercetări qare rămîn pietre de hotar în elucidarea proceselor moleculare ale îmbătrînirii. Concluziile lui au fost confirmate pe animale intacte, cu metode care ilustrează pregnant puterea de imaginaţie a ştiinţei contemporane. S-a urmărit destinul unor clone celulare (familii de celule derivate dintr-o singură celulă) de-a lungul mai multor gazde. Celulele folosite erau limfocitele B, celule uşor de identificat după anticorpii pe care îi produc. Ca şi fibroblastele, limfocitele se divid doar de 60—80 de ori şi apoi mor. Totul pare „planificat". Şi mai concludente au fost experienţele biologului Ch. Daniel de la Universitatea din California. El a folosit ţesut mamar pe care 1-a transplantat unor animale ale căror glande mamare au fost îndepărtate. A ajuns la concluzia că şi aceste celule au un program de diviziune pe care nu-1 pot depăşi. Ceea ce contează este doar numărul de diviziuni şi nu timpul de-a lungul căruia se desfăşoară. Aşa cum remarca biologul englez R. Lewin (1973), este limitat numărul diviziunilor şi nu longevitatea celulei.

Dificultăţile abia încep. Ce înseamnă însă, condiţionat genetic : o anumită perioadă de funcţionare a genelor, o anumită capacitate de rezistenţă faţă de

36 **Gianferrari, L., în *Genetica Medica,* Instituto G. Mendel, Roma, 1954, p. 19.**

factorii agresivi din mediu ? Nu ştim. Probabil nici una, nici alta. Răspunsul trebuie căutat în altă parte. Nu cumva îmbătrînirea, cu toate tulburările, ar fi consecinţa acumulării de mutaţii genice şi cromozomiale ? Fiecare dintre ele ar antrena alterarea unuia sau unor procese metabolice. Se pare că această presupunere este corectă. Dovada — una dintre ele — este că animalele cu longevitate mai mică, au mai multe aberaţii cromozomiale decît animalele care trăiesc mai mult. Se cunosc şi excepţii, dar ele nu invalidează regula.

Mai rămîne să lămurim o întrebare hotărîtoare. Mutaţiile apar spontan sau sînt induse de mediul ambiant ? Cei care au studiat incidenţa anomaliilor cromozomiale au remarcat că ele cresc paralel cu vîrsta. Primele modificări importante apar, la femeie, în jurul vîrstei de 55 de ani, iar la bărbat, un deceniu mai tîrziu. La ambele sexe se accentuează frecvenţa celulelor *45,X* (la femeie se pierde unul dintre cei doi gonozomi X, iar la bărbat, Y-ul) De asemenea, odată cu vîrsta se amplifică incidenţa celulelor cu mutaţii genice. De pildă, 5% dintre celulele tinere nu sînt capabile — în cultură — să sintetizeze *gluco-6-fosfat- dehidrogenaza.* Pe măsură ce celulele îmbătrînesc se amplifică şi incidenţa mutaţiei. In ambele exemple, mutaţia apare spontan.

Este însă sigur că numeroase mutaţii sînt induse de mediu. In jurul nostru există o mare diversitate de agenţi mutageni. în acest fel incidenţa accidentelor genetice creşte permanent. Apariţia lor este supusă legilor hazardului. Această ipoteză a fost numită ipoteza „acumulării greşelilor" (L.E. Orgel, 1970). Ea explică de ce îmbătrînim atît de diferit.

Ritmul îmbătrînirii este aşadar puternic influenţat de mediu. Rolul lui este demonstrat clar de numeroase experienţe şi de multiple fapte de observaţie. Iată numai cîteva dintre cele mai concludente.

Dacă se iradiază şoareci tineri cu doze moderate, nu se întîmplă nimic deosebit, pînă cînd animalele încep să îmbătrînească. De atunci însă îmbătrînesc mult mai repede şi mor mai curînd. Iradierea accelerează astfel ritmul proceselor biologice. Biologii au numit acest fenomen „îmbă- trînirea indusă de radiaţii".

Obezitatea experimentală are consecinţe similare. Dacă şoarecii supraponderali slăbesc, media de viaţă rămîne la fel de mare ca la şoarecii cu greutate normală. H.J. Curtis [37]reaminteşte încă un fenomen : temperatura ambiantă. Şobolanii crescuţi într-o cameră cu temperatură scăzută în care, în mod necesar, metabolismul se accelerează pentru a menţine constantă temperatura corpului, îmbătrînesc timpuriu.

PERSPECTIVE IMEDIATE

Fiecare specie îşi are propria ei longevitate. Cu excepţia elefantului, care trăieşte între 150 şi 200 de ani, toate celelalte specii de mamifere trăiesc mai puţin decît omul. Iar media (speranţa) de viaţă a omului a crescut impresionant, desigur, cauzele fiind numeroase şi determinate de diverşi

37 **Court, Brown W. W. şi colab., *Chromosome Studies on Adults,* London-Cambridge Univ. Press, Londra, 1966.**

factori (politici, sociali, economici, mezologici etc.). Noi. ne referim în continuare la cadrul biologic şi la cel al cifrelor. Acum 15 000 de ani, la sfîrşitul paleoliticului superior, media era de numai 19 ani. în secolul al XVI-lea, în Europa, ajunsese la 27,5 ani. In 1900 s-a ridicat la 40 de ani. După aceea, media a crescut, ajungînd acum pînă la 71—72 de ani şi chiar mai mult în unele ţări. Este mai mare la femei şi ceva mai mică la bărbaţi. Presupunînd că ritmul din ultimele două decenii se va menţine, specia noastră va mai cîştiga 10 ani — va ajunge la 85—90 de ani. Şi... apoi ?

Răspunsul teoretic îl aduce studiul relaţiei dintre durata gestaţiei, vîrsta la care se realizează maturitatea sexuală şi longevitate. La elefant, gestaţia durează 20 V2 lu.nl, iar maturitatea sexuală apare între 20 şi 30 de ani. Pornind de la aceeaşi parametri s-a ajuns la supoziţia că media de viaţă, stabilită genetic, a omului ar fi de 120—150 de ani. Dacă această estimare este corectă, înseamnă că, cu actualul nostru potenţial genetic, putem trăi mult mai mult decît acum.

în cursul anilor s-au raportat numeroase exemple de longevitate neobişnuit de mare. Din 1834, de cînd s-a introdus în Anglia înregistrarea obligatorie a tuturor naşterilor, s-au notat doi indivizi care au ajuns la 112 ani, iar în Canada a murit, în 1814, un bătrîn de 113 ani. S-au citat şi alte recorduri, dar ele trebuie privite cu rezerve. Există şi populaţii în care numărul centenarilor nu este deloc neglijabil. Cea mai cunoscută este populaţia de spanioli din Villacamba, o vale din Ecuador. Acolo trăiau acum cîţiva ani, în 1973, mai mulţi bătrîni de peste o sută de ani. Cei mai vîrstnici aveau 142 şi respectiv 123 de ani. Chiar dacă rămîn îndoieli asupra vîrstei lor reale, piramida demografică are o structură particulară. în timp ce în populaţia rurală din Ecuador numai 2—3% depăşesc 70 de ani, în Villacamba numărul lor ajunge la 12—13%. Un alt exemplu îl oferă centenarii din Caucaz (U.R.S.S.).

Se va ajunge însă să existe populaţii constituite majoritar, cel puţin, din centenari ? Teoretic, da. Faptele de care dispunem sînt însă mai prudente. Departamentul Sănătăţii din S.U.A. a analizat speranţa de viaţă a copiilor de 1 an, născuţi în această ţară, în ultimele două secole, între 1789 şi 1963 speranţa de viaţă a ajuns la 60 de ani. De atunci a rămas staţionară. Aşa cum s-a remarcat, oamenii războiului de independenţă americani erau la fel de bătrîni ca şi cei de astăzi, cu singura diferenţă că acum două secole erau mai puţin bătrîni.

Putem conchide astfel că prelungirea vieţii este posibilă, dar nu dincolo de bariera ei fixată biologic ? Mai exact genetic ? Real, tot ceea ce urmărim în viitorul apropiat este să se extindă cît mai mult posibil perioada cea mai viguroasă şi cea mai activă a vieţii, perioada cuprinsă între 25 şi 35 de ani. Omenirea ar avea eşorm de cîştigat dacă la 50 de ani am avea toate calităţile tinereţii, de la vigoare la spirit creator (există şi acum destul de mulţi vîrstnici care au păstrat o parte din caracteristicile de odinioară).

SPERANŢE...

Comfort, un celebru gerontolog, privind lucid tot ceea ce se ştie despre îmbătrînire, afirma : „Raţional nu putem spera, cel puţin într-un viitor previzibil, să asigurăm imor- talitatea individuală". Aşa este. Dar, se spune uneori, cînd se va cunoaşte întregul mecanism al îmbătrînirii, vom găsi şi mijloacele de a o evita. Credem însă că o asemenea eventualitate este cu totul improbabilă. Optimismul este însă contagios şi încrederea în puterea nelimitată a ştiinţei a generat o idee care a făcut multă vîlvă, dar apoi s-a stins. Geneticianul american C.M. Mc Cay a impus unor şobolani tineri de 30 de zile un regim alimentar foarte sever. După 1 150 de zile ei şi-au reluat „viaţa" normală. Ei au fost comparaţi apoi cu o grupă martor beneficiară a unei alimentaţii bogate. Poate nu cu totul surprinzător s-a văzut că animalele defavorizate au trăit de două ori mai mult decît cele favorizate. Mc Cay a vrut să ştie de ce ? Şi el a remarcat că alimentaţia insuficientă prelungeşte copilăria — animalele ajung mai tîrziu la maturitate. După aceea, animalele trăiesc la fel de mult. Experienţa a fost reluată şi rezultatele au fost similare. Media de viaţă a şobolanilor supuşi experienţei s-a prelungit, este adevărat, dar cu preţul unor tulburări osoase destul de importante. A fost o experienţă !

La om, din punct de vëdere medical, singurele speranţe concrete se leagă, din nou, de genetică. Pînă acum se considera ca sigur faptul că tulburările bătrîneţii sînt expresia unor mutaţii cu efecte detrimentale. S-a conturat însă şi întrebarea inversă : nu cumva există şi mutaţii cu consecinţe pozitive, care ar putea prelungi media de viaţă ? Presupunerea nu este gratuită. Ea ar explica longevitatea neobişnuită a unor populaţii mici şi izolate, ca cea de la Villacomba. S-a spus „mutaţii", în sensul cel mai larg al termenului, înţelegînd prin aceasta orice restructurare a materialului genetic. Poate viitorul va confirma această ipoteză extrem de îndrăzneaţă.

Dealtminteri, ipoteza mai este sprijinită şi de un fapt : femeile trăiesc mai mult decît bărbaţii, în medie cu 7 ani. Nu cumva acest surplus se datoreşte excesului de material genetic ? (Femeile au doi cromozomi de sex X, în timp ce bărbatul are numai unul). Ele ar fi, deci, mai rezistente faţă de consecinţele mutaţiilor situate pe cromozomul X. La bărbaţi, mutaţiile pot duce la moartea celulei, la femei efectele negative ar putea fi compensate de al doilea cromozom de sex X.

Deocamdată, informaţiile genetice se opresc aici. Poate însă că în secolul, sau secolele următoare, se vor înfiinţa „institute pentru înlocuirea genelor uzate". Prin ingineria genetică se vor schimba genele anormale, şi procesele metabolice vor fi restabilite. Fiecare individ va avea o fişă personală, în care vor fi menţionate substituirile făcute şi cele care urmează să aibă loc în anii următori. Nu va fi prea greu. Industria genetică va pune la dispoziţia institutelor specializate genele necesare şi poate — de ce nu ? — gene

necunoscute încă, mai eficiente decît cele pe care le-a „preferat" selecţia naturală.

CONGELAREA ŞI HIBERNAREA

Institutele despre care vorbeam vor intra în reţeaua sanitară... mai tîrziu. Pînă atunci s-au propus nenumărate soluţii. Una dintre cele mai bizare este congelarea. Ea porneşte de la cîteva premise corecte. Supravieţuirea bacteriilor în condiţii extrem de variate, de-a lungul a zeci şi sute de mii de ani şi poate mai mult este o certitudine. Una dintre ultimele şi cele mai sigure probe le-a adus o echipă a Institutului de cercetări Darwin, din California. Ei au găsit, în 1974, în stîncile îngheţate ale Antarcticii, bacterii congelate, capabile să se multiplice în medii de cultură. Vechimea lor oscilează între 10 000 şi un milion de ani.

La sfîrşitul deceniului trecut, un psiholog american a cerut Societăţii criometrice din California să-1 congeleze imediat după moarte. Avea 73 de ani şi cancer. „Operaţia" a decurs după toate normele stabilite experimental. S-a injectat un anticoagulant — heparină —, apoi s-a deschis toracele şi s-a masat inima pentru a asigura circulaţia creierului. Masajul a fost înlocuit cu un aparat inimă-plămîni. In cele din urmă a început răcirea progresivă a organismului. Cînd temperatura a ajuns la —8°C, sîngele a fost înlocuit cu o substanţă specială care permite păstrarea integrităţii celulare. Apoi temperatura a fost coborîtă pînă la —79°C şi în sfîrşit, pînă la —190°C. Corpul a fost depus într-un institut din Arizona, Texas.

Acesta a fost începutul istoriei congelării organismelor umane. Doctorul american era convins că tumorile maligne vor fi vindecate în curînd. Atunci el va fi reanimat. Ideea în sine pare firească.

Reacţiile biologilor au fost unanime. Congelarea a debutat prea devreme. Se ştie prea puţin despre rezistenţa celulelor, ţesuturilor şi organelor la frig. Este adevărat, se conservă corneea şi pielea, dar există o diferenţă imensă între păstrarea unor organe izolate şi a unui organism. Experienţele făcute pe animale nu sînt deosebit de încurajatoare. Mamiferele pot fi reanimate doar dacă au fost ţinute la temperaturi sub 0°C un timp foarte scurt. Chiar şi atunci apar leziuni ale sistemului nervos central, leziuni a căror gravitate este direct proporţională cu durata congelării. Dar nu trebuie să ne pierdem speranţele. Va veni o zi cînd vom reuşi să congelăm organismele pentru o perioadă nedefinită.

Dar o vom face ? Sau indiferent cum, vom prelungi oare viaţa cu noi decenii ? Nu cumva vom fi tentaţi să creăm fiinţe nemuritoare ? întrebarea nu estç* chiar atît de absurdă, cum ar putea să pară la prima vedere. Am putea realiza prin clonare o formă de nemurire, de retrăire infinită a ciclurilor individuale. Din nou... dar... care vor fi relaţiile dintre „părinte" şi „copil" ; cît va creşte populaţia ?

ULUITORUL DRUM AL IMUNOLOGIEI

Tucidide consemna că în vechea Atenă lovită de ciumă nimeni nu se ocupa de bolnavi şi de muribunzi, în afară de foştii bolnavi. Ei erau singurii care se simţeau la adăpost de orice pericol. Şi erau în afara oricărui pericol, deoarece erau imunizaţi. Era una dintre cele mai vechi observaţii — şi cele mai corecte — ale medicinii empirice. Cine făcuse unele infecţii — ciumă, variolă — era ferit de orice infecţie nouă. De aici a pornit ideea că omul ar putea fi imunizat artificial. Dar... primele încercări au fost la fel de periculoase ca şi boala însăşi. S-a încercat cu cruste uscate de variolă, care se aspirau, ca tutunul — metodă larg folosită în China, în secolul al XV-lea — sau se inocula un lichid luat dintr-o pustulă [38].

Dar ce este imunitatea ?

După o definiţie clasică, este capacitatea unui organism de a rezista la infecţii.

Definiţia este corectă, dar insuficientă.

Conceptul de imunitate s-a extins. El nu se limitează numai la apărarea faţă de „microbi, virusuri şi toxinele pe care le produc", ci la apărarea „integrităţii individului", după cum spunea unul dintre marii creatori ai imunologiei moderne, australianul Macfarlane Burnet. Pentru realizarea acestui scop toate organismele trebuie să aibă proprietatea de a recunoaşte ceea ce le aparţine *(seif),* de ceea ce este străin *(non-self).* Imunitatea este, deci, după definiţia lui Türk (1975), „procesul biologic prin intermediul căruia individul îşi menţine individualitatea".

Individul este obligat, pentru a supravieţui, să se apere de toţi factorii străini care pătrund în organism şi care provoacă o reacţie de apărare sau o reacţie imunitară (anti- geni). Numărul antigenilor este considerabil — proteine, glucide, lipide. în faţa unei agresiuni, organismul răspunde printr-o producere de anticorpi — răspuns imunologic[39].

Toţi cei care s-au aplecat asupra proceselor imunitare au rămas uimiţi de complexitatea fenomenelor şi nu cunoaştem decît o parte dintre ele ! Rossion spunea că lupta împotriva invadatorilor — bacterii, virusuri — se poate compara cu un adevărat război la care participă servicii de supraveghere, trupe de şoc, servicii de legătură şi, bineînţeles, infanterişti. Trupele sînt constituite din limfocite, celule mici din seria albă, formată de măduva osoasă. După structură, mobilitate, durată de viaţă, s-au deosebit trei tipuri : *T, B* şi K. Primele, diferenţiate în timus, au arme de o extremă eficacitate — mediatorii limfocitari — substanţe toxice capabile să ucidă microorganismele. Tot ele sînt implicate şi în eliminarea grefelor. Sînt marii voiajori ai organismului. Circulă permanent din sînge în splină şi în ganglionii limfatici şi apoi revin în circulaţia sanguină. în lupta care se desfăşoară în yasele sanguine participă în mod deosebit limfocitele *B.* Ele intervin în bătălie folosind o armă proprie, anticorpii.

---

38 **Iftimovici, R., *Ore fierbinți în biologia contemporană,* Edit. Albatros, București, 1975.**

39 **Pozagi, N., Ghyka, Gr., *Imunogenetica,* Edit. Academiei R.S.R., București, 1974.**

Elucidarea naturii biochimice a anticorpilor, a concentraţiei lor şi a distribuţiei, a marcat o etapă de maximă importanţă. N-a fost greu să se demonstreze că anticorpii sînt globuline, mai exact imunoglobuline, cu o structură fundamentală similară. Toate sînt constituite din lanţuri polipeptidice „uşoare" şi „grele". Cele două lanţuri „uşoare" au fost numite *kappa* şi *lambda.* Nu ele constituie criteriul de clasificare al imunoglobulinelor, ci. lanţurile „grele" — cele cinci tipuri : *alpha, gamma, mu, delta, epsilon.* în funcţie de lanţurile grele, imunoglobulinele *(Ig)* au fost notate *A, G, M, D* şi *E.* Imunoglobulina *A* este apărătorul mucoaselor. Se găseşte, de asemenea, în ser. Imunoglobulina cea mai importantă este *Ig G.* Ea reprezintă 7%. Imunoglobulina următoare, *Ig* M, este relativ rară. Constituie numai 1% din .totalul imunoglobulinelor. Este cea mai veche achiziţie a sistemului imunitar. Mai prezintă o particularitate — constituie avangarda organismului în toate contactele cu antigeni noi. De aceea a şi fost numită „anticorp timpuriu" (fig. 15).

Dintre ultimele două tipuri vom menţiona cfoar unul, *Ig E,* anticorp cu rol major în ceea ce se numeşte hipersensibilitatea specifică de tip imediat.

Anticorpii sînt cei care se combină cu antigenii, neutralizează toxinele... pe scurt apără organismul de agresiune.

Ultimele trupe din seria limfocitelor sînt constituite din limfocitele *K* (sau „asasine") *(killer cells,* în englezeşte). Ele au rol cu totul special : facilitează acţiunea anticorpilor.

Cînd lupta s-a terminat, cîmpul este curăţat de *macro- fage* — celule fabricate probabil tot de către măduva osoasă. Ele îşi îndeplinesc misiunea datorită unei încărcături speciale de enzime.

Cum acţionează această remarcabilă armată ? Aproape întotdeauna contactul cu invadatorii îl iau limfocitele T. Selecţia naturală le-a înzestrat cu un sistem special de receptori, situaţi pe membrană, care au proprietatea de a fi activaţi de receptorii complementari situaţi pe suprafaţa celulei agresoare. După activare, limfocitele T cresc şi se divid. Se formează rapid o trupă de elită care înconjoară invadatorul şi îl ucide.

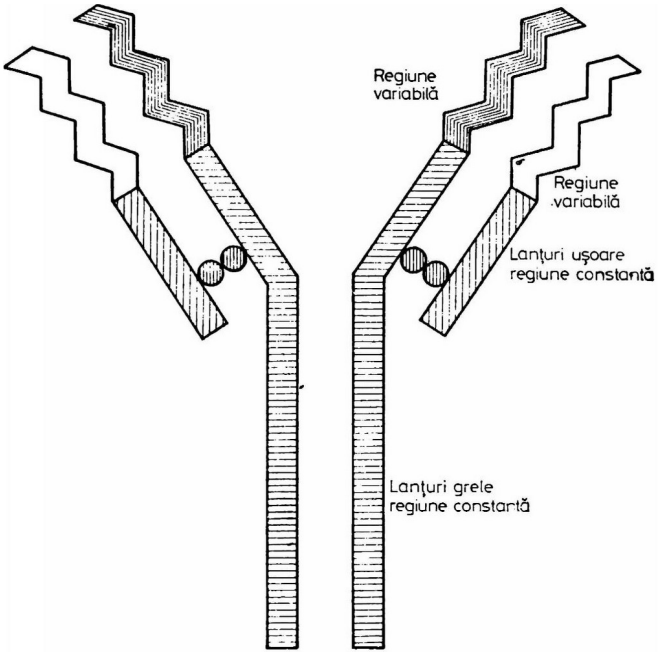


Fig. 15. Structura unui anticorp. Toţi anticorpii sînt formaţi din două lanţuri grele şi din două lanţuri uşoare legate prin punţi de sulf. Fiecare dintre aceste lanţuri cuprinde o parte constantă şi o parte variabilă care conferă anticorpului specificitate.

După ele intră în acţiune şi limfocitele *B.* Şi ele au pe membrană receptori — imunoglobuline — care activate — tot de receptorii antigenului — produc anticorpi. Nu se ştie ce raţiuni stau la baza acestei succesiuni. Oricum, acţiunea limfocitelor este fie facilitat^, fie inhibată de limfocitele T. Mecanismul este incert. Poate că limfocitele T nu constituie o lume uniformă, ci o populaţie divizată : o parte — limfocitele ajutătoare — sprijină limfocitele B_j alta — limfocitele supresoare — o inhibă. Anticorpii nu sînt însă activi decît dacă a avut loc o stimulare prealabilă, realizată de un lanţ de enzime, numite complement. Şi, uneori, anticorpii nu sînt activaţi. Evident, sînt ineficaci. Descoperirea acestui fenomen explică apariţia şi dezvoltarea tumorilor. Anticorpii inactivaţi se fixează pe peretele celulelor tumorale, ca un scut, care împiedică apropierea limfocitelor T. Dar... evoluţia a găsit o soluţie spectaculoasă ! In aceste situaţii intervin „celulele asasine". Ele au proprietatea neobişnuită de a recunoaşte anticorpii şi de a se fixa pe ei. Atunci anticorpii devin activi.

Numărul antigenilor este imens. Cum se „descurcă" organismul ? Are el celule pluri- sau omnipotente, capabile să recunoască orice antigen ? Aceasta este una dintre posibilităţi. Nu însă şi cea mai probabilă. Imunologii cred că există imunocite care produc receptori sau anticorpi specifici, care recunosc deci un antigen caracteristic (atît receptorii cît şi antigenii ar fi predeterminaţi genetic). în momentul în care un antigen dat a pătruns în organism, el declanşează înmulţirea selectivă a unui clon de limfocite imunocompetente,

care au deja informaţia genetică. Aceasta este celebra teorie selectivă a lui Biirnet.

Bineînţeles, organismul ia contact deseori cil antigeni noi. El nu poate reacţiona decît dacă „învaţă'f să creeze mijloacele de apărare. învaţă în cîteva zile (perioada de latenţă). în acest timp el a produs cantităţi apreciabile de anticorpi precoci *(Ig M).* Dacă antigenul este cunoscut, reacţia organismului este rapidă şi eficientă chiar după cîţiva ani — el are deja un număr mai mare de limfocite gata să intervină (aceasta este imunitatea activă). Astfel ne explicăm de ce grefele sînt mult mai rapid eliminate la persoanele preimunizate decît la cele care vin pentru prima dată în contact cu antigenii. Anticorpii pot fi însă transferaţi unei persoane care n-a avut nici un contact cu anticorpii sau care nu se apără suficient de eficient, şi ei conferă tranzitoriu o imunitate pasivă.

IMUNITATEA ÎN ACŢIUNE

Organismul este invadat zilnic de un număr uriaş de antigeni. Dacă totul decurge normal, apar anticorpi specifici, se combină cu antigenii specifici şi agresorii sînt eliminaţi : fie sînt digeraţi de enzimele specifice din ser, fie sînt fagocitaţi de macrofage (răspuns primar). Se poate în- tîmpla însă ca, în cursul acestor procese, să fie eliberaţi produşi antigenici. Atunci va apare un nou răspuns, răspunsul secundar. Intervin imediat limfocitele T şi *B.*

In 1952 hematologul francez Jean Dausset presupunea că globulele albe poartă pe suprafaţa lor, la fel ca şi hematiile, antigeni. Şi tot el a descoperit existenţa lor la persoanele care, din cauze diverse, primiseră în mai multe transfuzii, anticorpi antileucocitari. I-a regăsit constant la toţi politransfuzaţii. Dovada era indiscutabilă. în 1958 a identificat primul antigen pe care 1-a numit, după iniţialele primilor donori de ser cu antigenul specific, *MAC.* Acest antigen este prezent numai în serul donatorilor şi niciodată în cel al receptorilor. Şapte ani mai tîrziu echipa lui Dausset identificase deja 10 antigeni numiţi *HLA* (human leucocytes antigen), antigen leucocitar uman. N-a fost greu să se stabilească că ei sînt controlaţi genetic, mai exact de un grup de gene, de un sistem situat pe cromozomul *6.* Sistemul cuprinde 4 loci *: A, B, C* şi *D,* fiecare locus comportînd numeroase alele sau variante : 15 pe lo- cusul *A*, 20 pe locusul *B,* 5 pe locusul C. După toate probabilităţile numărul variantelor este mai mare. Dacă pornim de la premisa că există cel puţin cîteva zeci de alele, patru loci şi doi cromozomi, este uşor de înţeles că numărul combinaţiilor posibile este imens, de ordinul unui milion numai pentru sistemul *HLA.* Şansa de a găsi doi indivizi identici, numai pentru *HLA* este astfel extrem de mică. Un individ poate fi definit în funcţie de sistemul *HLA* la fel de exact ca şi după amprentele lui.

Genele sistemului intră în acţiune progresiv. Gena *D* intervine prima. Apoi intervin genele de pe locii *A, B* şi C.

UN IMUNOLOG PRIVEŞTE PATOLOGIA

Macfarlane Burnet, laureat al Premiului Nobel (1962), unul dintre cei care au dat noi contururi imunologiei, spunea : „Funcţia primară a aparatului imi^nologic este să menţină integritatea genetică a corpului. Celulele şi ţesuturile îşi pierd funcţia în cazul în care în organism pătrunde o cantitate importantă de material străin, indiferent dacă este vorba de microorganisme sau de înşişi con- stituienţi ai corpului modificaţi de procesele genetice sau chimice... Pentru un motiv sau altul orice funcţie biologică este supusă erorii, îndeosebi cele două mari funcţii de discriminare a corpului, sistemul nervos central şi aparatul imunologic".

Organismul reuşeşte să identifice şi să neutralizeze relativ uşor bacteriile patogene, dar nu la fel de facil distruge celule devenit periculoase în urma unor mutaţii. De cele mai multe ori separă corect celulele care trebuie tolerate de cele ce urmează a fi eliminate. Dar erorile fac parte din natură. Cînd sistemul imunitar nu-şi mai îndeplineşte co- . rect funcţia, cînd îşi îndreaptă atacul asupra constituienţi- lor normali ai organismului, apar bolile autoimune.

REACŢII IMEDIATE

Cînd un individ a fost sensibilizat la un antigen şi în- tîmplarea îl pune din pou în contact cu el, antigenul poate da naştere la reacţii negative — este vorba despre reacţiile de hipersensibilitate. Există mai multe tipuri —- IV —, toate consecinţe ale interacţiunii antigen-anticorp. Trei dintre ele apar imediat, sînt humorale, au anticorpi circulanţi ; unul singur apare tardiv.

Tiptil *I* are deseori un caracter dramatic şi survine imediat după pătrunderea antigenului în organism. în această categorie au fost incluse şocurile anafilactice şi manifestările alergice înrudite. Manifestările clinice sînt brutale.

Explicaţia lor este, acum, relativ clară. Conflictul antigen-anticorp declanşează eliberarea unor mediatori chimici — histamina, serotonina... — vinovate de complexul de manifestări clinice. în aceeaşi categorie intră şi banalul astm alergic, precum şi frecventele rinite alergice.

Tipul *II* include tulburările consecutive acţiunii anticorpilor asupra membranelor celulare. Aşa este maladia hemolitică cu autoanticorpi.

Există alte două tipuri importante în clinica umană.

în tipul *III* se formează complexe antigen-anticorp ; uneori există un exces de antigeni şi atunci se formează complexe solubile, care se depun în rinichi, în articulaţii, în piele, alteori există un exces de anticorpi care se depun în interiorul vaselor.

în sfîrşit, ultimul tip — hipersensibilitatea de tip întîr- ziată — este singura cu origine celulară. Reacţia se desfăşoară exclusiv în punctul prin care au pătruns antigenii. Exemplul cel mai bine cunoscut este reacţia la tuberculină.

Am dat cîteva amănunte din necesitatea de a demonstra că fenomene de mult cunoscute şi-au găsit o explicaţie complexă.

★

Nu întotdeauna gazda reacţionează puternic la antigeni. Se întîmplă uneori ca organismul să nu răspundă ; este ceea ce se numeşte *toleranţa imunologică.* Nu este vorba de o deficienţă imunologică, ci de o lipsă de reactivitate. Aşa se întîmplă cînd individul a fost expus foarte timpuriu unui antigen — în cursul vieţii fetale sau curînd după naştere — sau cînd adultul a fost injectat cu doze slabe şi repetate de antigen.

NOILE DRUMURI

Nimic mai obişnuit decît o crescută sensibilitate la infecţii, la toate infecţiile cu germeni banali, ciuperci sau virusuri. Deseori ele trenau şi duceau la moarte, cu toate eforturile disperate ale medicilor. Explicaţiile nu lipseau, dar cum nu puteau fi verificate, rămîneau în domeniul ipotezelor. De-a lungul anilor s-au izolat din acest grup numeroase dezordini imunologice. Atîta vreme însă cît nu s-au putut separa celulele T şi B, mecanismele fundamentale nu erau suficient de clare. Acum a devenit evident că există cel puţin două tipuri de deficienţe imune, acelea în care lipsesc celulele *B* şi acelea în care celulele *B* sînt prezente, dar sînt incapabile să producă imunoglobuline. Se conturează apoi mereu mai clar ideea că unele forme de hipogammaglobulinemie — o scădere a cantităţii de gammaglobuline — pot rezulta printr-un mecanism mai complex, printr-o anomalie a celulelor T afcipresoare.

în 1952, Ch. Bruton, medic american, a descris un caz, un copil care făcea frecvent infecţii grave. A supravieţuit pentru că a avut şansa să trăiască în perioada antibioticelor. Bruton a avut însă inspiraţia să studieze nivelul gammaglobulinelor şi a remarcat că bolnavul nu producea aceste substanţe. Aşa cum se întîmplă deseori în medicină, mulţi medici şi-au dat seama că au întîlnit asemenea copii, iar alţii au început să studieze sistematic gammaglobuli- nele. Curînd s-au desprins primele concluzii : scăderea nivelului gammaglobulinelor este condiţionată genetic. Deoarece se întîlneşte numai la băieţi, mutaţia pare să fie situată pe un cromozom X şi blochează formarea celulelor producătoare de imunoglobuline.

Mutaţiile printr-un mecanism necunoscut lezează preferenţial sinteza unui anumit tip de gammaglobuline.

Ataxia-teleangiectazia — o boală importantă — asociază tulburări neurologice, oculo-cutane, infecţii pulmonare frecvente. Toate manifestările sînt expresia reducerii importante a imunoglobulinelor *A.*

Anii au adus o permanentă lărgire a evantaiului genetic.

Unii dintre copiii cu infecţii banale respiratorii, cu dureri articulare şi cu otite supurate, sînt deficienţi pentru primele două componeţe ale complementului, iar alţii, cu tulburări dominate tot de infecţii, au o deficienţă pentru

alte componente ale aceluiaşi sistem [40].

40 **Schlegel, R. J., Miller, M. E., *Immunogenetics,* în Gardner ; *Endocrine and Genetic Diseases of Childhood and Adolescence,* W. B. Saunders, Philadelphia—London—Toronto, 1976, p. 1196.**

*

Nu întotdeauna organismul reuşeşte să facă o distincţie clară —• şi evident necesară — între ,,self" şi „non-self". Dealtfel este destul de greu. Dacă pentru mecanismele imunocompetente ale organismului identificarea unei bacterii este o sarcină simplă, recunoaşterea unei celule proprii anormale genetic sau transformate devine o problemă complicată. Şi atunci, nu foarte rar, apar erori. Sistemul de control imun se dereglează şi organismul începe să producă autoanticorpi faţă de anumiţi autoantigeni. Este greu de spus de ce. Poate pentru că, sub influenţa unor agenţi chimici, o parte dintre constituienţii normali ai organismului devin antigenici sau poate pentru că, sub acţiunea aceloraşi factori, se dereglează mecanismul de formare a anticorpilor care încep să distrugă componente normale ale organismului, deci apare, cu alte cuvinte, o mutaţie. Expresia clinică este o maladie autoimună, unul dintre cele mai dinamice capitole ale medicinii. Se ştie acum cu certitudine că o parte dintre maladiile enigmatice sînt de fapt boli autoimune. Aşa este poliartrita reumatismală sau lupusul eritematos diseminat.

LUPTA ÎMPOTRIVA CANCERULUI CONTINUA

Se spune de multe ori că fiecare dintre noi este un potenţial canceros. In fiecare zi se nasc în organism, indiferent de ce şi indiferent cum, cîteva mii de celule canceroase. Atîta vreme cît sistemul imun funcţionează normal, „agresorii" sînt eliminaţi. Organismul recunoaşte cu uşurinţă celulele străine. Şi celulele canceroase sînt străine, deoarece au alţi antigeni de suprafaţa decît celulele obişnuite. Dacă această presupunere este exactă, atunci cancerul n-ar fi nimic altceva decît rezultatul direct al slăbirii capacităţii de apărare a individului. Aceasta a fost premisa care a declanşat una dintre cele mai interesante direcţii de cercetare în lupta împotriva cancerului. De ce, atunci, să nu se stimuleze imunitatea nespecifică ? Ideea a dat rezultate deosebite. In Franţa, echipa lui E. Mathé a reuşit să vindece numeroase cazuri de leucemie animală. Cu o singură condiţie : ca numărul de celule canceroase să nu fie prea mare. In ultima eventualitate se impune un tratament chimioterapie prealabil. El reduce numărul de celule maligne, dar nu le distruge. Aceasta este sarcina sistemului imun.

S-a încercat apoi stimularea imunităţii specifice cu vaccinuri preparate din celulele tumorale. Dar antigenii acestor celule declanşează o reacţie de apărare slabă. De aceea s-a recurs la „adjuvante", substanţe, care, fără să fie antigene, pot — când sînt asociate cu antigeni — să stimuleze răspunsul imun. La cine ? La bacterii. Explicaţia este simplă. Ele secretă nu numai toxine, ci şi substanţe care stimulează reacţiile organismului. Grupul acestor ajutoare se lărgeşte continuu. El cuprinde, printre altele, celebrul vaccin B.C.G. atît de mult folosit contra tuberculozei. Utilizarea bacteriilor pune însă o problemă deosebit de complicată ; trebuie separate toxinele de elementele stimulatoare. Separarea celor două componente ar putea oferi medicinii o nouă armă

împotriva cancerului... dacă se va dovedi că adj uvantele facilitează eliminarea tumorii şi nu protecţia ei.

DE LA GRUPELE SANGUINE LA SISTEMUL *HL—A*

In 1953,. hematologul Aird şi colegii lui au observat un exces de grupă sanguină *A* printre bolnavii cu cancer gastric. Concluzia lui, confirmată imediat, a generat o avalanşă de cercetări. S-a studiat asociaţia grupelor sanguine cu nenumărate boli, cu inteligenţa, cu longevitatea... cu tot ceea ce se poate studia uşor. Şi, la un moment dat, se părea că grupa sanguină este un indicator al „destinului genetic". Anii au trecut, s-au acumulat numeroase rezultate, iar acum se admite că există numai cîteva asociaţii semnificative statistic : între grupa 0 şi ulcerul duodenal (indivizii cu această grupă au un risc de 1,4 ori mai mare decît cei cu grupa A de a face ulcer) şi cea menţionată mai înainte. S-au mai sugerat şi alte asociaţii, îndeosebi între grupa *A* şi anemie pernicioasă sau diabet zaharat. Ele nu sînt însă atît de clare. Chiar pentru puţinele asociaţii pozitive nu există nici o explicaţie plauzibilă.

Grupele sanguine au rămas o simplă amintire, o amintire din* acele timpuri cînd medicina avea mai mult entuziasm decît competenţă. Ea në-a lăsat însă încrederea că într-o zi se vor descoperi, în universul genetic individual, genele care condiţionează destinul nostru patologic. La urma urmei — şi întrebarea revine obsedant —, noi facem, cu totul întîmplător, psoriazis, de pildă, sau reumatism ? Bineînţeles că nu, aceasta este una dintre dogmele geneticii, dar care sînt factorii genetici care asigură susceptibilitatea sau rezistenţa ? Se pare că ne apropiem de acest răspuns.

Hematologul american C. Ch. Dugan (1976) a adunat toate informaţiile disponibile. De la început trebuie subliniat că ele constituie numai un început. Viitorul va demonstra dacă rezultatele actuale sînt valabile sau nu.

La început a fost o observaţie banală : şoarecii cu o anumită combinaţie de gene din sistemul *H-2,* analog sistemului *HL-A* de la om fac mai frecvent leucemie decît şoarecii care nu au această combinaţie. Primele cercetări făcute la om, în jurul anului 1965, nu au dat rezultatele concludente. Părea puţin probabil totuşi să nu existe nici o corelaţie între sistemul *HL-A* şi anumite boli. Ele au început să apară frecvent. Cea mai interesantă corelaţie este, deocamdată, cea dintre spondilita anchilozantă şi antigenul B 27. Boala este relativ frecventă : *2%,* în Europa, şi este întîlnită aproape întotdeauna la bărbaţi (90%). Nu se ştie dacă în apariţia şi evoluţia ei intervine sau nu şi ereditatea. Sigur este că 96% dintre bolnavi au acest antigen, în timp ce frecvenţa genei în populaţie este de numai 6%. In faţa faptelor, dr. Amor spunea : „corelaţia nu este de 100%. Anumiţi bolnavi n-au antigenul. Invers, B 27 este întîlnit la sănătoşi. Gena B 27 nu este deci singura responsabilă. Ea este doar un marker (semn distinctiv — n.n.) al terenului genetic". Surprizele nu s-au terminat : aceeaşi genă este prezentă mult mai frecvent decît în populaţia generală şi în alte forme de reumatism.

Psoriazisul este o maladie a pielii în care se adaugă uneori leziuni ale articulaţiilor degetelor şi/sau ale coloanei vertebrale. în psoriazisul simplu, frecvenţa genei *B 27* este la fel de mare ca la restul populaţiei. Printre bolnavii cu modificări articulare incidenţa variantei genetice ajunge la 50%. Dr. Amor conchidea : „Se pare că toate formele de spondilartrită primară sau secundară sînt guvernate de acelaşi teren genetic al cărui marker este B 27."

Sindromul Reiter asociază o serie de tulburări caracteristice : o dizenterie, o uretrită purulentă, o conjunctivită purulentă şi dureri articulare uneori intense. Cauza — o infecţie. Sindromul a apărut deseori în timpul războiului. Ceea ce era mai greu de explicat era că tulburarea avea un caracter selectiv. în timpul războiului de eliberare din Algeria, victimele erau îndeosebi soldaţii francezi. Autohtonii făceau foarte rar boala. Se credea că ei sînt imunizaţi. Relativ recent însă, pe un vas militar american, a izbucnit o epidemie : dintre cei 2 000 de membri ai echipajului, 600 aveau tulburări digestive, iar 6 dintre ei au prezentat ulterior toate simptomele. Straniu, toţi şase purtau antigenul B 27. S-a remarcat apoi că recto-colita hemoragică simplă nu se asociază cu nici unul dintre antigemi *HL-A.* Dacă se adaugă spondilartrita, atunci sînt afectaţi îndeosebi indivizi B 27.

Concluzia se degajă uşor. Nu însă şi interpretarea ei. Ar fi vorba de o genă din sistemul *HL-A* care favorizează apariţia spondilartritei. Declanşarea poate fi produsă de factori variaţi : infecţii sau erori de metabolism.

De cîţiva ani se confirmă mereu faptul că diabetul juvenil apare mai frecvent printre tinerii care au una dintre genele *B 8, BW 15 şi XW 18.* Cea mai impresionantă dovadă a adus-o dr. Cathelineau din Franţa. El a studiat glicemia provocată, la un lot de femei aparent normale. Ceva mai mult de 10 aveau o curbă anormală de tip diabetic. Toate erau posesoarele unuia dintre cei trei antigeni de mai sus.

Se pare astfel — nimeni nu spune că este cert aşa — că există o corelaţie clară între o anumită sau anumite gene din sistemul *HL-A* şi reumatism şi diabet. Se pare, de asemenea, că aceleaşi gene ar favoriza infecţiile virale. în acest fel ne explicăm sindromul Reiter, psoriazisul complicat sau comele diabetice survenite după o infecţie cu virusul *Cocksackie B.*

Acelaşi mecanism, aceeaşi cooperare — defect imu- nitar-virus — ar putea să explice apariţia sclerozei în plăci. Este o tulburare neurologică gravă, rezultată dintr-o de- mielinizare progresivă şi lentă (distrugere a substanţei care acoperă fibrele nervoase). Ea a fost atribuită fie unei viroze, fie unei deficienţe imunologice. Ultimele cercetări sugerează că ambele ipoteze sînt corecte. Deficienţa imu- nitară favorizează persistenţa virusurilor — îndeosebi a celui rujeolic în ţesuturile cerebrale — şi tot ea, apariţia unui proces autoimun. Dovadă, mulţi bolnavi au unul dintre antigenii *A 3, B 7 şi DW 2.* Toţi au însă sistemul *Ag* — ultimul descoperit — situat şi el tot pe cromozomul 6 — lîngă locusul D.

Evantaiul asociaţiilor se lărgeşte. *W 8* este mai frecvent decît media printre bolnavi cu maladie celiacă, cu miaste- nia gravă, cu lupus aritematos subacut. Există, de asemenea, o asociaţie între HL-A şi boala Basedow, leucemie, dar frecvenţele sînt mai puţin impresionante.

în acelaşi timp s-a observat şi fenomenul invers — purtătorii unui antigen sînt mai rezistenţi faţă de anumite boli. Antigenul *B 12* este rar printre bolnavii cu scleroză în plăci. N-ar fi exclus ca numărul acestor asociaţii să fie foarte mare.

Imunologia a dat o nouă speranţă medicinii. Dacă timpul va confirma faptele prezentate, atunci se va avea în curînd o listă a predispoziţiilor genetice, o bază raţională pentru o profilaxie eficientă a unor boli. Poate, în curînd, examenul lichidului amniotic va include şi determinarea sistemului *HL-A,* precum şi a altor sisteme care intervin în procesele imunitare. Poate ne vom limita doar să determinăm aceleaşi caractere la nou-născuţi. Oricum se va şti că unii copii sînt predispuşi la o tulburare sau alta şi ca atare îi vom putea feri de factori nocivi care declanşează boala.

Se ştie, de mult, că frecvenţa unor boli ereditare variază de la o populaţie la alta. Explicaţia era însă neclară. Nu avem nici acum o lămurire de ansamblu. Se conturează însă posibilitatea de a ieşi din zona incertitudinilor, datorită, din nou, imunologiei. Spondilita anchilozantă este frecventă în emisfera nordică şi relativ rară în cea sudică. Distribuţia se suprapune peste cea a antigenului *B 27,* obişnuit în Europa şi America de Nord şi rar printre negri.

Nu avem însă suficient de multe studii pentru a caracteriza toate populaţiile lumii şi nici pentru a înţelege dinamica răspândirii antigenilor.

ACCIDENTELE ÎNCEPUTULUI

După descoperirea circulaţiei sanguine, la începutul secolului al XVII-lea (W. Harvey), nimic nu părea mai firesc decît ideea de a vindeca bolnavii sau de a întineri bă- trînii cu ajutorul transfuziei. Materialul folosit ar înspăi- mînta astăzi pe oricine — se utiliza sînge de animale tinere, frecvent de miel. In 1667, doctorul Denys descria cu lux de amănunte moartea unui bolnav căruia i se injectase sînge de miel. Deşi aproape toate experienţele se terminau tragic, ele n-au fost părăsite nici în secolul trecut. în 1875, încă se mai injecta sînge de animal bolnavilor.

Transplan tele au rămas una dintre marile preocupări şi marile promisiuni ale medicinii.

Succesul grefelor este condiţionat de elucidarea mecanismelor imunitare. Această concluzie öste atît de evidentă, încît chirurgii au renunţat să mai facă transplante înainte de a şti care sînt posibilităţile reale ale imunologiei. Din cele spuse mai înainte a reieşit, suficient de clar, că organismul nu acceptă nici un element străin. Singura soluţie ar fi să se blocheze toate posibilităţile ţesutului străin de a declanşa un răspuns imun, fără a altera însă potenţialul organismului gazdă. Nu se ştie cînd se va realiza această premisă, ştim însă că

va reclama un imens efort de imaginaţie, din partea oamenilor de ştiinţă. Rezultatele obţinute pînă acum au permis, compensator, să se elucideze o parte dintre factorii care controlează răspunsul imun. Este posibil astfel să se înţeleagă mai clar existenţa antigenilor de histocompatibilitate — numele este sugestiv — adică factorii care decid destinul grefei. Structura lor moleculară este necunoscută. Este cert, însă, că fiecare individ posedă un ansamblu de antigeni unici, deşi fiecare dintre ei se găseşte la alţi indivizi, dar în alte combinaţii. Configuraţia antigenică este tot atît de individuală ca şi amprentele. De aici a pornit ideea de a elucida geneza antigenilor de histocompatibilitate. In acest fel se vor alege, pe criterii judicioase, şi donorul şi gazda. Nu putem spune că am lămurit toate necunoscutele, dar că sistemul principal de histocompatibilitate este constituit din mai multe gene care controlează formarea antigenilor, este clar.

TRANSPLANTELE

De la sfîrşitul lui 1967 pînă la sfîrşitul lui 1975 în lumea întreagă s-au efectuat 294 de transplante de cord. Numărul transplantelor de rinichi este considerabil mai mare — peste 20 000. Nimeni nu mai ştie cîte cornee au fost transplantate. Sub raport chirurgical, transplantul nu pune probleme de nedepăşit. Dificultăţile ţin în primul rînd de incompatibilitatea genetică dintre donor şi receptor. Aşa se explică eşecurile. Cu toate acestea, este sigur că, paralel cu ameliorarea tehnicilor imunologice, procentul de succese va creşte. Dar problemele nu se termină aici.

DILEMELE ALEGERII

Organele care urmează a fi transplantate pot proveni doar din trei surse : de la persoane vii, de la persoane decedate şi de la animale. Fiecare dintre cele trei surse prezintă avantaje şi dezavantaje majore. Cel mai bun donor este o persoană vie. Şi, apare prima întrebare : avem dreptul de a priva un om, actualmente sănătos, de unul dintre organele lui esenţiale pentru a salva, dacă nu cumva doar pentru a prelungi, viaţa unui bolnav ? Răspunsul este da, dacă donorul este o rudă apropiată. S-au citat însă împrejurări dramatice în care donorul şi-a vîndut un rinichi.

La fel de complicată este obţinerea de organe de la cadavre. în primul rînd, organele trebuie prelevate rapid după moarte, de exemplu, în cinci minute pentru rinichi, în acest timp, recipientul trebuie pregătit pentru primirea şi păstrarea organului ce va fi transplantat. Situaţia este, de fapt, mai puţin dramatică în cazul rinichiului, deoarece el poate fi menţinut în funcţiune cel puţin o zi după abla- ţie. Nu se ştie însă cum va fi posibilă păstrarea intactă a structurii unei glande endocrine ! Se pare, astfel, că va fi necesară o sincronizare a celor două evenimente : gazda trebuie pregătită pentru intervenţie în momentul probabil al morţii donorului. Nici un organ nu poate fi însă cedat decît cu aprobarea donorului sau, dacă nu mai este posibil, a rudelor apropiate.

MOARTEA... O NOUA DEFINIŢIE

Ar putea să pară surprinzător că încercăm să dăm o definiţie morţii. O facem însă exclusiv de pe poziţiile medicinii, acest subiect putînd fi tratat şi din alte puncte de vedere, de specialişti ai altor domenii.

înainte de apariţia transplantelor se credea că viaţa este despărţită de moarte de o singură clipă. Timpul a demonstrat, cu o dureroasă claritate, că între cele două stări există deseori o perioadă de tranziţie în care, aşa cum s-a spus, „destinul ezită". Individul nu este nici viu, nici mort. Luptă pentru a trăi, sau pentru a muri ? ! Pentru imuno- logi definiţia morţii nu este o dezbatere academică.. Un organ poate fi transplantat doar dacă a fost luat mai înainte de a suferi modificări ireversibile. Momentul morţii trebuie precizat cu maximă exactitate şi responsabilitate.

Un individ este în comă. Va fi salvat sau nu ? Inima continuă să bată, plămânii funcţionează. Constituie aceste activităţi o dovadă a vieţii ? Tulburătoare întrebare ! Şi totuşi, răspunsul este nu ! Numai creierul poate impune soluţia finală. Dacă 24—72 de ore, electroencefalograma nu mai reflectă nici o urmă de activitate a creierului, coma este ireversibilă. Individul este mort, deşi inima şi plămînii funcţionează. S-ar părea că problema este clară.

Dar... din nou dar ! progresele medicinii transformă chiar şi conceptul de ireversibil. Trebuie căutate criterii mult mai precise. Unul dintre ele a fost găsit. J. Laborit a observat că la animalele cu o anoxie (lipsă de oxigen) gravă apare în lichidul cefalo-rahidian o enzimă specifică, beta- gliceronidoza. Aceeaşi enzimă apare şi la bolnavi în faza terminală şi niciodată la sănătoşi. Se pare astfel că primul pas obiectiv a fost făcut.

Rămîne de rezolvat cadrul juridic. Nu este vorba de a lua pur şi simplu un organ de la un cadavru, ci de a păstra viaţa unui organ — una dintre cele mai importante condiţii ale succesului — şi deci de a menţine circulaţia unui individ, clinic mort, pînă în momentul cînd s-a găsit un receptor. O asemenea intervenţie nu se poate face decît cu acordul donorului, dat atunci cînd este lucid, sau în timpul comei de rudele lui cele mai apropiate. Altfel; chirurgii riscă să intre sub incidenţa justiţiei. Şi aşa s-a întîmplat. In anul 1969, cînd şeful unei clinici universitare din Bonn a făcut un transplant de ficat fără să ceară consimţămîntul soţiei şi mamei donorului. Receptorul era un student cu cancer hepatic. Procesul s-a amînat şi s-a închis fără condamnarea echipei de chirurgi, deoarece transplantul a fost făcut în condiţii dramatice, în care nu existau alternative. In general, pentru a se evita orice fel de probleme, în ţările în care transplantul a intrat în practica medicală, s-au stabilit cîteva repere precise :

— nici un transplant nu poate fi efectuat fără aprobarea donorului sau a rudelor lui apropiate ;

— moartea donorului nu trebuie stabilită niciodată numai de medicul care va face transplantul.

Dacă donorul a hotărît el însuşi acest lucru, situaţia este clară. De multe ori însă soţia sau mama sînt puse într-o situaţie dramatică. Au aflat că soţul sau fiul lor a murit şi ele trebuie să decidă dacă inima sau rinichii lui pot fi transplantaţi. A murit oare ? Este prima întrebare ! Dacă moartea survine lent şi discuţiile cu rudele sînt conduse cu abilitate de către un psiholog, arătîndu-se motivele

umanitare care generează o astfel de operaţie, procentul

refuzurilor este aproape neglijabil.

*

Alături de grefele de inimă şi de rinichi au intrat în practică şi grefele de membre. încă din 1954, A. G. Lap- chinski a reuşit să refacă piciorul secţionat al unui cîine. De atunci, în multe centre mari chirurgicale au fost reconstituite membrele tăiate accidental ale unui impresionant număr de oameni. Deseori, membrele şi-au recăpătat activitatea funcţională. Chirurgii din R. P. Chineză au realizat cu succes cîteva astfel de operaţii. In toate cazurile, membrul aparţinea bolnavului. Succesul a fost determinat de tehnica operatorie. Progresele viitoare vor fi condiţionate de realizările imunologiei. Transplantarea unui membru întreg pune evident alte probleme. Rezolvarea lor va permite accidentaţilor, bolnavilor cu arterită sau copiilor cu malformaţii ale extremităţilor să devină indivizi normali.

PRIMUL TIMUS

Tără timus sau cu un timus rudimentar nici un individ TIU se poate apăra suficient de eficace de nenumăraţii săi adversari din mediul exterior. Dar s-ar putea oare transplanta un timus ? Şi, odată cu el, nu s-ar corecta şi deficienţele imunologice ? Mult timp s-a crezut că noul organ ar avea un efect devastator. Pînă la prima încercare, în 1973, cînd o echipă a Universităţii din Georgetown a transplantat un timus — inclus într-o cameră de difuziune — în peretele abdominal al unui copil. Peretele camerei proteja copilul de atacul celulelor timice ale donorului, dar permitea factorilor timici să pătrundă în circulaţie. Curînd după transplant, la şase ore, apăreau primele reacţii imunologice. Copilul a murit opt zile mai tîrziu, în urma unei pneumonii. S-a stabilit însă că n-a existat nici o .legătură între transplant şi moarte.

Se pare, astfel, că transplantul de timus, o realizare de excepţie a medicinii, va putea intra în curînd în arsenalul terapeutic. Aşa cum spunea unul dintre autorii realizării : „reconstituirea imunităţii are implicaţii deosebit de mari".

Ea ar putea fi aplicată într-o gamă de probleme clinice, cum ar fi infecţiile şi anumite complicaţii ale malignităţii. Un nou drum plin de promisiuni...

GREFA DE FICAT

Din 1963, anul cînd a avut loc prima grefă de ficat, pînă acum s-au realizat aproximativ 200 de transplante, toate sortite deocamdată eşecurilor. Există mai multe explicaţii, aparţinînd în întregime medicinii. Perspectivele par

mai puţin sumbre. Spre deosebire de alte transplanturi, ficatul este mai bine tolerat, este, cu alte cuvinte, mai rar eliminat. Aceasta este o premisă importantă pentru rezolvarea unor insuficienţe hepatice, hiperacute, aşa cum sînt unele hepatite virale. Ameliorarea tehnicilor operatorii va permite supravieţuirea multor bolnavi.

...ŞI DE GONADE

Ne vom opri asupra unui subiect deosebit de important prin numeroasele lui implicaţii sociale, economice şi psihologice —: transplantul de gonadă. Ovarele şi testiculele au o viaţă relativ lungă : ovarele de la pubertate la menopauză, testiculele de la pubertate la andropauză, perioadă mult mai greu de definit decît menopauza. încetarea activităţii gonadelor marchează sfîrşitul etapei reproductive, final care nu rămîne fără ecouri. De ce n-am prelungi această fază ? Ideea nu este nouă. După primele tentative ale englezului J. Hunter, un alt cercetător, Berthold, în 1849, demonstra că transplan tele de testicul asigură dezvoltarea caracterelor sexuale secundare la păsările castrate.

Se constituia actul de naştere al transplanturilor de organe endocrine !

La începutul secolului nostru, transplanturile au devenit o preocupare majoră a biologiei. Chiar în 1900 au avut loc primele grefe de ovar. Rezultatele par să fi fost mult mai mult decît satisfăcătoare. Estrusul s-a normalizat, a reînceput ovulaţia şi o parte dintre ovule au fost fertilizate, dar, cu toate acestea, toţi embrionii au fost eliminaţi, (Krohn, 1965). Rezultatele par paradoxale. Există totuşi o explicaţie. Spre deosebire de alte grefe, ţesutul ovarian este tratat cu mai puţină violenţă de către gazdă, probabil pentru că este mai puţin activ antigenic sau pentru alte raţiuni mai puţin clare. Nu la fel se întîmplă cu celelalte glande endocrine. Constatarea a venit însă tîrziu, în jurul anului 1960. Plin de entuziasm şi cu multă ignoranţă, imu- chirurgul B. Voronoff a încercat să transplanteze testiculele de cimpanzeu la om. Experienţele lui au avut un ecou uriaş. Cum era de aşteptat, toate s^au soldat cu eşecuri. Speranţa, mai mult sau mai puţin deschis mărturisită, a rămas.

Transplantul de gonade va fi necesar şi în cazurile în care gonadele sînt anormale, rudimentare, incapabile să asigure o producţie hormonală adecvată.

în ultimii ani, experimental, S. H. Sturgis a încercat să corecteze sterilitatea unei femei, sterilitate consecutivă unei disgenezii ovariene, printr-un transplant gonadal. Rezultatele au fost dezamăgitoare şi Sturgis nu şi-a mai continuat cercetările. Nu există însă nici un argument care să ne facă să credem că transplantul de gonade nu va figura printre succesele medicinii. Dar şi printre subiectele cele mai discutabile. Astfel, multe femei şi bărbaţi sterili vor deveni fertili. Activitatea sexuală se va prelungi apoi considerabil. (Performanţa ridică însă şi întrebări.) In ipoteza în care gonadele transplantate vor fi funcţionale şi purtătorii vor fi fertili cui vor aparţine copiii ? Ovarul sau

testiculul transplantat au altă structură ereditară decît a gazdei. Sub raport genetic, gârneţii aparţin donorului.

S-au transplantat şi alte glande : tiroida, paratiroida, suprarenala... Deocamdată nu s-a realizat nici un succes. Şi poate, nici n-ar fi fost important, deoarece tulburările funcţionale ale acestor glande pot fi tratate cu succes. Merită însă făcute toate eforturile posibile pentru a asigura realizarea transplantului hipofizei — a glandei „şef de orchestră" — uzină care secretă un număr important de hormoni.

MICROTRANSPLANTURILE

Sindromul Crigler-Najjar este o tulburare ereditară gravă, consecinţa deficienţei unei enzime — urindin-difos- fat-glucuronil-transferaza — enzimă care în mod normal reduce nivelul pigmenţilor biliari din sînge. Boala nu are încă nici un tratament.

In cursul anilor s-a izolat o linie de şobolani — linia Gunn — care face un sindrom similar celui de la om. Şi unii şi alţii au acelaşi defect enzimatic. Şobolanii au devenit un model remarcabil pentru studiul tulburării şi, mai ales, pentru testarea unor sugestii terapeutice. Ei au devenit obiectul uneia dintre cele mai spectaculoase experienţe din istoria geneticii medicale. Astfel, în urmă cu cîţiva ani, A. Mukherjes şi J. Krasner (1973) au transplantat cîteva fragmente de ficat în ficatul animalelor handicapate genetic. Fragmentele inserate constituiau doar 5% din greutatea ficatului. Ele au fost rapid „asimilate" şi au început să funcţioneze. Nivelul pigmenţilor biliari din sînge a scăzut de cinci ori, paralel cu creşterea activităţii enzi- matice a glucuronil-transferazei. Mai mult, şi total neaşteptat, celulele transplantate într-un lob au indus activitatea enzimatică şi a celulelor din celălalt lob. Nu se ştie cum şi deocamdată nici nu are prea multă importanţă.

Nu se ştie dacă metoda se poate aplica şi la om. Poate că nu, deoarece există riscul real al reacţiilor imunologice. Ea face însă posibil tratamentul altor defecte metabolice detectabile la naştere, cum ar fi — din nou — fenilketonu-ria. Transplantul ar fi eficace dacă ar fi efectuat în primele zile de viaţă, atunci cînd riscul rejecţiei este minim.

La fel de interesantă va fi grefa de pancreas. Trans- plahtul de pancreas fetal la şobolanul diabetic are efecte remarcabile. Se presupune că acelaşi procedeu va vindeca şi diabetul uman. Ar fi suficient să se grefeze 200 mg de ţesut.

Fără îndoială, în secolul următor se vor transplanta şi alte organe : plămîni, splină, stomac... şi, probabil, niciodată creierul.

ŞI TOTUŞI...

Probabil că transplanturile de creier nu vor avea loc niciodată. Nu din cauza dificultăţilor tehnice, imense fără îndoială, ci datorită consecinţelor pe care le vor avea. Să începem însă cu cîteva fapte.

După cinci ani de cercetări, în 1973, o echipă de chirurgi din Cleveland (S.U.A.) au reuşit să păstreze, şapte ore, în „viaţă", un creier de maimuţă. Creierul, scos din cutia craniană, era alimentat de un sistem de circulaţie artificială. Creierul „trăia", encefalograma era aproape normală, iar schimburile gazoase active. Experienţa, considerată pînă atunci o imposibilitate, constituia doar un punct de plecare. Foarte curînd după aceea s-a anunţat că o echipă din Wisconsin (S.U.A.) a reuşit o performanţă similară. Doar donorul era diferit. în experienţele lor, creierul aparţinea unui cîine. De data aceasta însă chirurgii au anesteziat ţesuturile gîtului.

Succesul tehnic a depăşit însă frontierele medicinii experimentale. Mai clar spus experimentul devenea o problemă cu adînci rezonanţe etice. „Biologii — scria revista «New Scientist» — sînt obligaţi să pună la punct de urgenţă o reglementare a acestor experienţe". Avertismentul n-a avut nici un ecou şi cercetările au continuat. Capetele de cîini secţionate erau ţinute în viaţă ore în şir. Erau sigur în viaţă, deoarece pupilele se contractau sub acţiunea unui fascicol luminos, iar electroencefalograma demonstra prezenţa unei activităţi electrice normale. După 12 ore capul murea.

Rezultatele s-au ameliorat apoi constant şi foarte probabil menţinerea îndelungată în viaţă a unui creier nu va pune cîndva probleme deosebite. Nu despre performanţa tehnică este vorba însă, ci despre impactul lor moral.

Atîta vreme cît studiul experimental al creierului izolat urmăreşte doar elucidarea unor necunoscute biologice, tema este perfect justificată. Eforturile prezente vor aduce beneficii imense medicinii.

Va fi folosită această posibilitate şi la om ? întrebarea nu este nouă. încă de acum un deceniu, R. A. White, unul 3in pionierii acestei metode, a fost întrebat dacă va fi posibilă păstrarea în viaţă a unui creier uman. Este vorba, de fapt, de conectarea unui creier la sistemul circulator al altui om. Răspunsul lui a fost clar : „Fără nici o îndoială acest lucru este posibil de pe acum, în laborator." Este chiar mai uşor decît la alte animale, deoarece medicina dispune de aparate complexe de respiraţie şi circulaţie artificială.

S-ar putea să nu fie chiar atît de simplu, dar nu are nici o importanţă aspectul tehnic, ci semnificaţia faptului. Mai întîi, va îndrăzni cineva să păstreze ,,în viaţă" doar creierul cuiva, legat de un corp străin ? Să admitem că se va face cîndva această tentativă. Cui îi va folosi ? Taylor, la care ne-am referit de mai multe ori, se întreba şi el :

„Un individ se găseşte în faţa morţii ; nu vom avea oare obligaţia morală de a conserva cî<t mai mult timp posibil personalitatea individului ?" Probabil că nu. Este greu de găsit un singur argument în favoarea unei asemenea soluţii. Se va găsi apoi o gazdă ? Care om de pe planeta noastră va accepta să trăiască cu două creiere ? Şi de ce ?

Să mergem mai departe.

Sîntem în anul 2078, avem posibilitatea de a transplanta un cap pe corpul unui alt om şi noul organism funcţionează normal. Vom beneficia de această posibilitate ? In mod curent, nu. Dar... un mare geniu, care şi-a păstrat toaite calităţile psihice, va muri ! N-ar fi mai bine să-i transferăm capul pe corpul unui tînăr, mort într-un accident ?

Discutând aceste implicaţii nu se depăşeşte domeniul posibilului. Să nu uităm că ingineria genetică, care pune sub raport tehnic probleme, şi mai complicate, a devenit o realitate. De aceea, înainte de a continua cercetările, trebuie să ne întrebăm pînă unde vom merge. „La ce punct — se întreba cronicarul revistei -«New Scientist» — vom fi obligaţi să strigăm : oprire !"

Nimeni n-a acordat deocamdată prea multă atenţie acestui apel la luciditate, deoarece subiectul este încă de domeniul literaturii ştiinţifico-fantastice. Mai curînd sau

măi tîrziu însă, generaţiile viitoare vor analiza situaţia.

★

Succesul grefelor va fi condiţionat de progresele viitoare ale imunologiei. Ea va fi cea care va reuşit să modifice toleranţa limfocitelor şi, în acest caz, să evite eliminarea grefei. Nu va fi uşor, şi deocamdată ar fi hazardat să spunem dacă metodele cunoscute vor fi cele care vor asigura succesul final. In orice caz, dispunem deja de mai multe soluţii ; nici una nu este însă perfectă :

- iradierea ţesutului limfoid ;
- imunosupresori chimici ;
- ser anitilimfocitar.

LIMFOCITE PENTRU MAI TIRZIU

în 1963, hematologul R.J.V. Pulvertaft încerca, în laboratorul său din Ibadan (Nigeria), să facă o cultură din- tr-un fragment de tumoră. Tumora — *limfoma Burkitt —*

este foarte frecventă în Africa şi deseori este întîlnită printre copii. Spre marea uimire a lui Pulvertaft, cultura avea un caracter neobişnuit, celulele creşteau libere în mediu. Mai mult, aveau o capacitate de înmulţire ieşită din comun, în foarte scurt timp, densitatea celulelor pe milimetru de cultură ajungea la 1—2 milioane. O adevărată uzină de celule limfoide ! De atunci, în numeroase colţuri ale lumii, se menţin în cultură linii de celule similare, fără ca vreuna să dea semne de îmbătrînire. Fără să vrea, Pulvertaft a deschis un drum extrem de fecund în genetică. Celulele limfoide joacă un rol central în apărarea imunologică a organismului. Ele sintetizează şi secretă o mare varietate de produşi imunologi. Există suficient de multe raţiuni pentru a crede că şi celulele din culturi de laborator se pot diferenţia în celule care formează anticorpi. Primele speranţe s-au şi ivit. Nu peste mult timp celulele cultivate vor putea fi transformate în celule active specific, aşa încît nimic nu va fi mai simplu decît să se trateze un bolnav care şi-a pierdut capacitatea de a se apăra în faţa unei infecţii. în acelaşi timp, va fi posibil să se creeze bănci în care să se conserve

celulele unui individ tînăr, pentru zilele cînd propriul lui sistem imun va îmbătrîni. Dar, înainte de a transforma în realitate acest vis, imunologii vor avea multe probleme de rezolvat : modul cum va accepta recipientul noile celule, potenţialul lor malign...

LUNGUL DRUM AL FORĂRII ORGANELOR

Descoperirea acizilor nucleici, apoi a codului genetic, descifrarea complexului proces de sinteză a proteinelor, a generat speranţa că, în curînd, vom elucida şi embrio- geneza, întregul proces de formare a individului sau, aşa cum s-a spus, „secretul vieţii". Mai era de rezolvat — se credea — o singură necunoscută : modul în care informaţia genetică din celulă este transformată în instrucţiuni pentru funcţia celulară, cu alte,cuvinte să se explice modul în care celulele embrionului^ se specializează, se organizează din ce în ce mai complex, în muşchi, în organe, formează un braţ etc...

După mulţi ani de eforturi s-a văzut că nu biologia moleculară aducea mult aşteptata explicaţie.

Se spune că acum cîţiva ani, Francis Crick, unul dintre descoperitorii structurii ADN-ului, privea colecţia de fluturi a vărului său. Uimit de diversitatea formelor şi de splendoarea culorilor, Crick s-a întrebat cum s-a putut ca un număr atît de mic de gene să determine o asemenea varietate. El a exclus ideea că fiecare variantă sau fiecare nuanţă este controlată de o singură genă sau, eventual, de o combinaţie de gene. Mult mai probabil, informaţia genetică inclusă în ou exprimă doar reguli pentru edificarea unui organism adult şi nu — aşa cum remarca R. Lewin — o descriere a animalului. Dacă presupunerea este corectă, genetica trebuie să se îndrepte pe alte căi, la capătul cărora se găsesc regulile simple ale dezvoltării (dealtminteri acest capitol se şi numeşte biologia dezvoltării).

Se pare că diferenţierea unei celule este condiţionată genetic. Ea „ştie", datorită .activării unor structuri genetice specifice, că devine muşchi, dar poziţia pe care o va ocupa în sistemul muscular este controlată de un mecanism general. Ar putea să existe semnale de poziţie care anunţă un grup de celule ce unitate de dezvoltare să formeze. Un semnal specific controlează celule care formează extremitatea superioară a braţului, altul jumătatea lui inferioară.

'Ideea este foarte veche. Ea aparţine sfîrşitului secolului trecut. A fost redescoperită însă ca singura explicaţie posibilă a unor fenomene experimentale.

Cu totul neobişnuită a fost experienţa cercetătorilor americani Lewis Wolgert şi Cheryl Tickle. Ei au vrut să vadă ce se întîmplă dacă transferă celule de la o specie la alta. Au ales şoarecele şi găina, două specii extrem de îndepărtate filogenetic. Materialul de transfer — mugu- rele care urma să formeze unul dintre membre la şoareci şi cel din care avea să rezulte aripa. în momentul intervenţiei, aceşti muguri „ştiau" ce au de făcut. Mu- gurele

embrionului de pasăre trebuia să formeze trei degete (aripile lui sînt bazate pe formaţiuni analoage celor de la şoarece) numite 2, 3 şi 4. Mesajul necesar diferenţierii este transmis de un mic grup de celule, cunoscute sub numele de „zona de activitate polarizatoare" *(ZAP),* situată în imediata vecinătate a mugurelui. Ea „ordonă" celulelor celor mai apropiate — este vorba de celulele din mugurele formator — să devină degetul 4, iar celulelor cele mai îndepărtate, degetul 2. L. Wolgert a reuşit să identifice foarte uşor *ZAP*-ul ca zonă de informaţie poziţională, grefînd o altă zonă *ZAP* pe partea opusă mugurelui. Avînd două zone *ZAP*, mugurele va dezvolta o formaţie în oglinda *432234* sau *43234.* Apoi, Wolgert a repetat experimentul, cu singura deosebire că ZAP-ul provenea de la şoarece. Rezultatul a fost acelaşi sau aproape acelaşi. Zona *ZAP* de la şoarece transmite un mesaj identic, dar mai slab, aşa încît apar doar *5(32234)* sau *4(2234)* degete. Se pare, astfel, că zona de activitate polarizatoare este structural similară la cele două animale. Nu cumva semnalul de poziţie este comun unei părţi (nimeni nu ştie cît de mare) din lumea animală ? Răspunsul îl vom avea cînd vom înţelege natura lui. El nu poate fi decît un mesager biochimic.

Nu cumva cîteva specii au reuşit, printr-un mecanism oarecare, să-1 păstreze şi dincolo de stadiul de embrion ? în acest fel ne-am explica capacitatea unor amfibieni de a-şi înlocui coada sau un membru. Dar de ce şi-au pier- dut-o celelalte specii ? Era oare mai avantajos aşa — vorbind de pe poziţiile selecţiei naturale ? Nu ştie nimeni. Nu cumva însă printr-un transfer de mesageri chimici vom putea să regenerăm organele ? Sau poate există şi alte soluţii ?

R. Becker (1971) a descris o experienţă în care a reuşit să inducă regenerarea parţială a membrelor. Animalul ales, şobolanul. El a pornit de la observaţia că, în ţesuturile lezate, apare un curent electric de leziune. Interesant, curentul nu apare decît în ţesuturile care se regenerează. Nimic mai simplu atunci decît să se simuleze acest curent la animalele ale căror membre au fost amputate. Curentul era foarte slab, 5—>15 nanoamperi. După cîtva timp au apărut semne certe de regenerare.

Aşa cum era de presupus, comunicarea lui R. Becker a fost primită cu scepticism. Foarte probabil că metoda nu este deosebit de eficace. într-un anumit sens este important doar să se demonstreze că regenerarea este posibilă. Realizarea ei va fi apoi doar o problemă de timp. Pentru întreaga medicină va fi un mbment de răscruce. Ea va rezolva nenumărate malformaţii congenitale ale membrelor, de la banala absenţă a unor degete la absenţa totală a membrelor superioare sau inferioare. Apoi va reface membrele pierdute accidental şi, de ce nu, le va înlocui pe cele atinse de tulburări majore. Oare spitalele de chirurgie din secolele următoare vor fi dublate de secţii de regenerare ? Şi, dacă tot am intrat în domeniul aparent al literaturii ştiinţifice de anticipaţie, de ce să nu presupunem că vom regenera şi organele uzate ?

OMUL MODIFICAT

Cu 600 de ani î.e.n. au apărut primele picioare de lemn. Mult mai tîrziu, în secolul al XVÎ-lea, s-au creat şi mîinile de metal. Apoi, pînă acum cîteva decenii, progresul a fost lent.

De atunci a început o eră nouă în biologie. în locul pieselor de schimb utilizabile temporar şi-au făcut loc înlocuitori definitivi, fixaţi chiar în interiorul corpului. Sînt binecunoscute articulaţiile din oţel şi plastic, tuburile sintetice care înlocuiesc vasele sanguine.

Pe măsură ce'se vor înţelege mai bine structura unui organ, relaţiile sale cu organismul în întregime, mecanismele de control ale activităţii sale, va apare posibilitatea producerii de organe artificiale capabile să .preia funcţiile organelor malformate, lezate sau distruse accidental. Cu siguranţă, în prima etapă, organele artificiale vor fi rudimentare, greoaie şi puţin eficiente. Cu timpul ele vor prelua toate sarcinile organelor naturale. Aceasta nu exclude eliminarea tuturor problemelor. Ca orice maşină, un organ natural trebuie întreţinut, reparat şi poate chiar înlocuit după un timp oarecare.

Dincolo de dezavantaje, ele răspund unor necesităţi imediate. Trebuie să fie imens numărul celor care ar avea nevoie de o inimă nouă şi al celor care ar trebui să-şi înlocuiască pancreasul. La ambele se lucrează intens şi, dacă optimismul nostru nu este prea mare, ele vor intra în medicină în jurul anului 2000. Este greu de spus însă dacă industria şi chirurgia vor reuşi să rezolve toate solicitările. Numai de diabet suferă cel puţin 50 de milioane de oameni.

S-a presupus, totuşi, că organele mecanice ar putea fi utilizate şi pentru atingerea altor ţeluri. O inimă artificială, de pildă, ar avea un randament mai bun decît una naturală şi ar fi indicată în circumstanţe excepţionale. G. R. Taylor se gîndea la astronauţii obligaţi să lucreze în afara cabinei. La fel de utili ar fi plămînii capabili să funcţioneze sub apă. Cu ajutorul lor s-ar putea explora mai uşor adîncurile şi ar fi un mijloc de salvare pentru echipajele submarinelor aflate în pericol.

în etapa următoare, pe la începutul secolului următor, se vor crea oare organe artificiale superioare celor pe care le-a „imaginat" evoluţia ? Nu vom merge pînă acolo — cum o face Taylor —, încît să ne închipuim o lume care îşi va schimba mîinile în funcţie de necesităţi — pal- mată pentru înot, ignifugă dacă vor să aranjeze cărbunii în cămin... — dar ne închipuim descoperirea unor amplificatori musculari, cu ajutorul cărora vom transporta greutăţi de tone. între om şi maşină se vor stabili noi relaţii, atît de strînse, încît vom avea de-a face cu adevăraţii oa- meni-maşină. Pentru ei s-a şi inventat un nume „cyborg" *(cybernetic organism).* Omul va comanda maşini, iar acestea vor transmite omului informaţiile pe care le-a cules din mediu şi concluziile la care a ajuns, prin intermediul minicalculatorului. Numărul funcţiilor pe care le va îndeplini „cyborgul" este imens.

OASE ARTIFICIALE PE MĂSURĂ

înlocuirea oaselor pune probleme dificile. Osul este una dintre cele mai ingenioase „invenţii" ale naturii. El combină două calităţi deosebite : rezistenţă remarcabilă cu greutate mică. Performanţa se datoreşte liniilor de rezistenţă osoasă şi structurii lui poroase. Dar tocmai această particularitate îl face greu de înlocuit. Este adevărat că, din cînd în cînd, se anunţă înlocuirea unui segment de os cu unul natural dar, în general, transplantul nu este încă durabil. Osul conţine mici cantităţi de proteine care declanşează un răspuns imun şi care duc la eliminarea lui. S-au încercat aliaje variate. Ele nu sînt o soluţie nici pentru rezolvarea provizorie a problemei : în timp, dau naştere frecvent la inflamaţii. De aceea s-a sugerat crearea unui material sintetic poros. Dar... dimensiunile porilor constituie un parametru critic. Dacă n-au valorile osului natural, atunci nu sînt'invadate de ţesutul osos şi de alte ţesuturi ale gazdei.

în faţa atîtor greutăţi, R. A. White, de la Universitatea din Pennsylvania, s-a gîndit să utilizeze un material natural, uşor de găsit şi de modelat. Sursa — coralul sau, mai exact, poriţii. Ei îndeplinesc toate condiţiile — pori de dimensiuni convenabile, cresc în colonii mari şi sînt uşor de tăiat. Din păcate, nu au rezistenţa osului. De aceea White propunea ca poriţii să constituie doar o matriţă pe care să se facă copii din. ceramică sau metal. Ideea lui a generat o remarcabilă serie de cercetări. Soluţia pare foarte simplă. Aşa cum relatează Deila Roy (1976), s-au impregnat spaţiile goale ale scheletului echinodermelor cu diverse substanţe — Silicat de sodiu, metil-meta- crilat — după care a fost dizolvat scheletul de carbonat de calciu. A rămas astfel o copie negativă, după care s-a făcut o copie pozitivă.

Experienţele făcute pe animale au dat rezultate deosebit de bune. După 8 săptămîni, de-a lungul implantului îşi făcuse apariţia osul mineralizat. După un an de la intervenţia chirurgicală, coralul implantat se resorbise şi fusese înlocuit cu os nou.

Se pare astfel că, în viitorul apropiat, problema trans- plantelor osoase va fî rezolvată.

PANCREASUL ARTIFICIAL

Cei mai optmişti dintre diabetologi cred că pînă la sfîrşitul secolului se va produce o adevărată revoluţie în tratamentul diabetului zaharat prin implantarea primului pancreas artificial. De fapt va fi un mic aparat care va avea o dublă misiune : să urmărească permanent variaţiile glucozei sanguine şi să injecteze imediat doza de insulină necesară. Va fi una dintre puţinele posibilităţi pe care le vom avea de a evita redutabilele complicaţii ale bolii — arteriopatii, leziuni retiniene ş.a. — toate consecinţa variaţiilor glicemiei în cursul zilei, variaţii pe care tratamentul actual nu le corectează perfect.

Ideea nu este nouă. De cîţiva ani se lucrează la realizarea unui sistem miniaturizat, capabil să înregistreze continuu valorile glicemiei. în ultimul timp acest sistem a fost cuplat cu un sistem de injectare adecvată a insulinei.

Sistemul de dozare al glucozei nu depăşeşte mărimea unei monede mici. Cele două componente ale sistemului sînt unite printr-un miniordinator, cu un volum de cîţiva milimetri, care, în funcţie de valorile glicemiei, transmite ordinul de eliberare al insulinei. Ansamblul este implantat sub piele.

Deşi sistemul este, cel puţin în linii mari, gata, mai rămîn cîteva probleme încă nerezolvate. Insulina va fi asigurată din exterior. Nu se ştie cum va fi soluţionată problema înmagazinării. Dacă în urma unui accident sau a unei erori a miniordinatorului, întreaga cantitate se varsă în sînge ? Pericolul ar fi enorm. Cu siguranţă că şi aici ştiinţa pînă la urmă îşi va spune cuvîntul, iar dificultăţile vor fi învinse.

Se lucrează de mult la realizarea unei inimi artificiale. Greutatea nu rezidă în a imagina o pompă — ce este, de fapt inima ? — ci de a-i procura energia necesară. încă nu se ştie cum va arăta motorul capabil să funcţioneze mult timp şi cum va reacţiona organismul.

Dacă totuşi inima mecanică nu este irealizabilă, nu vedem cum va fi creat un ficat sau un pancreas mecanic. Ele sînt organe atît de complicate şi în parte încă pline de necunoscute, încît nimeni nu se gîndeşte serios, acum, la posibilitatea înlocuirii lor cu „proteze".

CAPITOLUL 2

INGINERIA GENETICĂ

PREISTORIA...

Acum mai mult de trei decenii, J. Rostand (1930), marele visător al geneticii, îşi închipuia ziua în care genetica va controla universul ereditar. El era convins că, în viitorul previzibil, „ştiinţa va continua opera naturii de acolo de unde a lăsat-o" şi, ca atare, că omul se va modifica pe sine. Nu ştia % însă cum. Fireşte, el avansa cîteva viziuni, „aşa cum se prezintă unui biolog din anul 1940" dar ele au o valoare istorică. Ameliorarea speciei umane ar putea fi obţinută, de pildă, printr-o multiplicare a numărului de cromozomi. El extrapola entuziast şi naiv rezultatele geneticii vegetale. în prima jumătate a secolului nostru geneticienii obţinuseră cu această metodă plante remarcabile. Cum ar arăta oamenii cu 96 de cromozomi [41], dacă ar fi posibil bineînţeles ? Şi ce vor fi ? Uriaşi, supraoameni ? Vor avea un creier mai greu şi în acest creier s-ar manifesta o gîndire mai subtilă ? [42]

De mult nimeni n-a mai reluat aceste ipoteze, deoarece este clar că dublarea numărului de cromozomi este incompatibilă cu supravieţuirea. Dealtminteri, tot Rostand, împreună cu L. Cuénot (1975) se gîndeau la posibilitatea de a obţine gene. „Nimic nu ne împiedică să gîndim că se va găsi într-o zi mijlocul de a cultiva genele întocmai cum se cultivă celulele ; dacă am putea realiza în fiecare moment un mediu identic cu cel pe care acţiunea

41 **In 1940 se credea că omul are 48 de cromozomi.**

42 **Rostand J., op. cit., p. 160.**

părţilor înconjurătoare îl creează în mod continuu unui organism elementar dat, acesta ar trăi în libertate exact ca în societate." [43]

Controlul microcosmosului ereditar a rămas o preocupare constantă a geneticii. Interesul era generat de progresele geneticii şi îndeosebi de marile achiziţii ale civilizaţiei. Se contura din ce în ce mai clar ideea că alterarea mediului ambiant poate deteriora universul genetic uman. Teama nu era gratuită. După ce Müller descoperise efectul mutagen al razelor roentgen, numeroase cercetări au demonstrat că orice iradiere antrenează apariţia unui număr mai mare sau mai mic de mutaţii genice şi, aşa cum s-a văzut mai tîrziu, şi cromozomiale. Or, radiaţiile ionizante fac parte integrantă din tehnologia contemporană. Mai mult, ele sînt din ce în ce mai mult utilizate.

La sfîrşitul deceniului trecut, puţini mai puneau la îndoială posibilităţile geneticii. Era un acord aproape general că, pînă la sfîrşitul secolului, se va interveni în universul genetic. J. Monod (1970) şi alţii, susţineau însă că universul ereditar va rămîne întotdeauna inaccesibil intervenţiei noastre. Şi Monod s-a înşelat !

La sfîrşitul deceniului trecut se discutau consecinţele tehnice, sociale, morale, economice ale geneticii. Totul părea ireal, şi totul era provocator. J. B. S. Haldane, celebru genetician englez, sub impresia zborurilor cosmice, se întreba, în cadrul unei conferinţe, dacă nu ar fi mai bine să creăm oameni cu gene de maimuţă[44]. N-am avea decît de cîştigat, deoarece gibonul este mai bine adaptat decît omul pentru a trăi într-un cîmp gravitaţional redus, aşa cum este într-o navă spaţială, pe un asteroid sau chiar pe Lună. Platirinele cu coada prehensilă sînt şi mai potrivite.

La aceeaşi conferinţă, J. Lederberg presupunea că „vom modifica omul, experimental, prin transformări fiziologice şi embriologice şi prin înlocuirea anumitor părţi din trupul său cu mecanisme" [45].

Problema frămînta întreaga lume biologică. Era sigur, atunci, doar că manipularea genetică nu mai este o himeră. Deja experienţe considerate elementare acum, dar entuziasmante atunci, demonstrau că universul genetic poate fi transformat.

RENAŞTEREA. TRANSFORMAREA BACTERIANĂ

Acum o jumătate de secol, F. J. Griffith scria prima pagină din marele capitol al ingineriei genetice. Totul a început de la un fapt banal, pe lîngă care au trecut nenumăraţi bacteriologi. Sigur, s-ar putea spune din nou că descoperirea lui Griff ith a fost ajutată de întîmplare. S-ar putea să fie aşa, dar nu s-a spus oare de nenumărate ori că „întîmplarea ajută numai pe cei pregătiţi" ?

Istoria transformării a intrat de mult în istoria geneticii. Iat-o.

Mai înainte însă, cîteva date preliminare.

---

43 **Rostand, J., *Corespondența unui biolog,* Edit. ştiinţifică şi enciclopedică, Bucureşti, 1975, p. 166.**

44 **Haldane, J.B.S., citat de Toffler, A., *Şocul viitorului,* Bucureşti, Edit. politică, 1973, p. 212.**

45 **Lederberg, J., citat de Toffler A., *Şocul viitorului,* Bucureşti, Edit. politică, 1973, p. 213.**

Există mai multe tipuri de pneumococ. Unele sînt virulente, altele nu. Primele se deosebesc de ultimele prin prezenţa unei capsule, formată din polizaharide. Ea conferă virulenţa specifică. In culturi, pneumococii virulenţi formează colonii netede sau „smooth" *(S),* în timp ce pneumococii nepatogeni formează colonii rugoase sau „rough" *(R).* Aceste fapte erau binecunoscute. Se ştia, de asemenea, că unele varietăţi *R* sînt instabile, adică se pot transforma în tipuri *S,* iar altele constant stabile. F. J. Griffith, ca nenumăraţi alţi bacteriologi, studia tipurile de pneumococi în sputa bolnavilor cu pneumonie. Se urmărea prepararea unui vaccin antipneumococic. Şi el, ca şi alţi bacteriologi, a observat coexistenţa mai multor tipuri de pneumococi. Griffith a mers însă mai departe. A vrut să înţeleagă fenomenul. Era convins că există o singură explicaţie : *transformarea.* (Prin transformare, în sens larg, se înţelege transferul de material genetic de la o celulă la alta ; în cazul de faţă de la o bacterie la alta. De aceea, fenomenul a primit numele, mai corect, de transformare bacteriană.) Spre deosebire de alte căi de modificare a universului genetic, transformarea nu reclamă nici un intermediar.

Pentru a-şi valida punctul de vedere a făcut primele experienţe. A injectat unui şoarece o suspensie de pneu- mococi *S,* ucişi prin căldură, şi bacterii *R,* vii. Teoretic, nu trebuia să se întîmple nimic, deoarece ambele tipuri de pneumococi erau inofensive ; o demonstrau cercetările de control. Şoarecii injectaţi, fie cu o suspensie de pneumococi *S,* ucişi pe aceeaşi cale, sau cu pneumococi *R,* trăiau !

Şi totuşi, nu a fost aşa. Cîţiva dintre şoareci au făcut o pneumonie gravă şi au murit. Griffith a demonstrat că în culturile »S ucise, există un „factor" transformator care modifică bacteriile *R,* mai bine spus care transformă bacteriile avirulente în bacterii virulente.

El a crezut, iniţial, că transformarea se datoreşte acţiunii polizaharidelor. Dar a înţeles curînd că nu putea fi aşa, deoarece chiar bacteriile *S,* fără capsulă, erau capabile să inducă transformarea (fig. 16). Principiul transformator fusese descoperit. Griffith nu bănuia că rezolvase o singură necunoscută şi că în faţa geneticii începe un nou şir de întrebări. Prima şi cea mai urgentă era natura principiului.

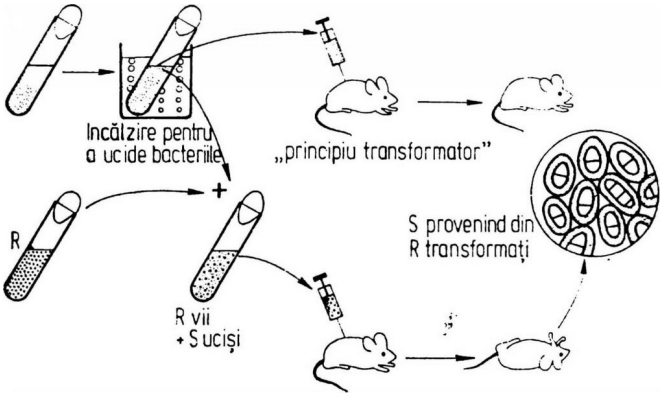


Fig. 16. Punerea în evidenţă a factorului transformant (experienţa lui Griffith) (după Petit-Prévost 1970).

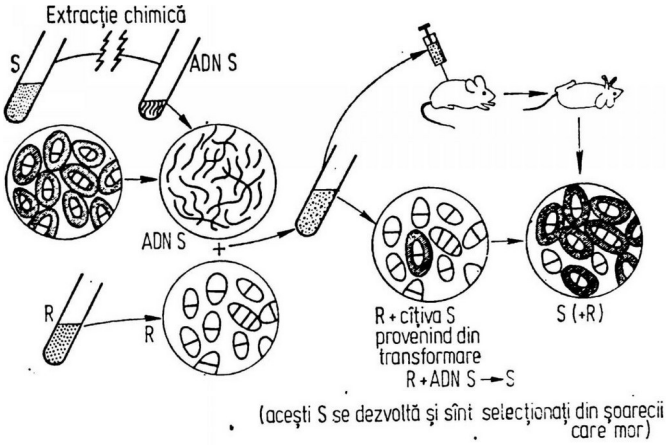


Fig. 17. Evidenţierea rolului ADN-ului ca principiu transformant — experienţa lui O. T. Avery. Se extrage ADN-ul din bacterii S. Se pune acest *ADN* în contact cu bacterii R „in vitrö" şi apoi se injectează aceste bacterii într-un şoarece. Şoarecele moare de pneumonie. şi în corpul lui se regăsesc bacteriile S. ADN-ul extras din S este deci capabil să transforme, bacteriile *R* în bacterii *S.* (după Petit-Prévost 1970).

Răspunsul 1-a adus în 1944 O. T. Avery, C. H. McLeod şi M. McCarty[46]. într-o lucrare devenită celebră, considerată deseori „piatră unghiulară a geneticii bacteriologice" [47], ei au demonstrat, dincolo de orice îndoială, că substanţa care induce transformarea tipurilor de pneumococi este acidul dezoxiribonucleic *(ADN).* Acum, cînd ştim aproape totul despre *ADN*, înţelegem greu senzaţia pe care a generat-o descoperirea lui Avery (fig. 17). Era însă un început. Nimeni nu înţelegea ce reprezintă de fapt ADN-ul ; cromozomul bacterian, o genă sau eventual mai multe gene ; dacă nu cumva tot nucleul. Din nou întrebări... din nou incertitudini. Explicaţia nu întîrzie însă. Intr-o mare măsură ea se datoreşte antibioticelor.

In anii care au urmat introducerii lor în practica medicală, la orizont se contura o primejdie nebănuită, bacteriile deveneau spontan rezistente la acţiunea antibioticelor. In treacăt fie spus, observaţia a stat la baza unei discuţii între „neodarvinişti" şi „mendelişti". Primii susţineau că rezistenţa reflectă capacitatea organismelor de a se adapta la mediu. Ipoteza părea plauzibilă, dar neo- darviniştii se înşelau. Hotchkiss a reuşit să demonstreze, fără multe dificultăţi, că la fiecare una sau zece milioane de diviziuni apare un mutant, din care se poate prepara o cultură de bacterii rezistente. Dacă din această cultură se extrage ADN-ul şi el este adăugat unei culturi de bacterii sensibile, apar celule rezistente. Proporţia este mică, dar oricum de 10 000 de

46 ***Avery, O.T., McLeod, C.M., McCarty, M., Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types, J. Exper. Med., 1944, 79, 137.***

47 **Grouchy J., de, *L'hérédité moléculaire,* Ed. Institute Mendel, Roma, 1958.**

ori mai mare decît rata mutaţiilor spontane. Ea poate ajunge, în funcţie de cantitatea de *ADN,* pînă la 1%.

în epoca aceea de entuziasm s-a reuşit transformarea mai multor specii de bacterii. Au existat şi eşecuri. Ele aveau o importanţă minoră. Mult prea multe fapte indicau că *ADN*-ul este substanţa care condiţionează apariţia caracterelor.

TRANSDUCŢIA PRIN BACTERIOFAG

Transformarea este doar una dintre căile prin care putem transfera o informaţie genetică de la o celulă la alta. Ea este un fenomen experimental observabil însă în condiţii obişnuite. La fel de importantă este *transducţia.* Spre deosebire de transformare, aici transferul este realizat de un intermediar — un vector — care este bac- teriofagul.

Bacteriofagul sau „fagul" este un virus bacterian. Structura este relativ simplă : un cap alcătuit dintr-o capsulă protidică, formată prin repetiţia unei proteine unice, un nucleu ce conţine *ADN* satf *ARN* (ultimul tip este întîlnit îndeosebi printre virusurile vegetale) şi o coadă a cărei porţiune finală asigură fixarea pe suprafaţa bacteriei sau a organismului ţintă. Fagul are puţine gene.

Fagul este incapabil să supravieţuiască în afara unei celule. Raţiunea lui de a fi este „atacul" : se fixează de peretele bacteriei, îl perforează şi injectează în interior acidul nucleic. Capsula rămîne afară. Rolul ei s-a terminat. Ea constituie — aşa cum spunea cu mulţi ani în urmă J. de Grouchy — „fantoma fagului". Odată pătruns în celulă sau se reproduce independent de gazdă (gazda este doar un mediu optim de dezvoltare) şi, în cele din urmă, provoacă spargerea sau liza celulei — liberînd în mediul de cultură o populaţie de fagi, cîteva sute, gata de un nou atac — sau alege o cale mai puţin violentă. In ultima ipoteză el se înmulţeşte simultan cu celula care i-a „oferit" ospitalitatea şi la un moment dat, eventual, provoacă şi el distrugerea gazdei. Se deosebesc, astfel, două tipuri de fagi : virulenţi şi temperaţi. Primii n-au de făcut nici o alegere, ei invadează, se multiplică şi distrug. Ultimii „optează" — uneori distrug, alteori nu (acest fenomen — reproducerea simultană a fagului şi a bacteriei — a fost numit *lizogenie).*

Lizogenia a fost unul dintre cele mai interesante domenii ale geneticii moleculare. Ea a deschis poteci de lumină în cîmpul atît de întunecat al manipulării' genetice.

Să ne întoarcem la fapte. Virusul temperat a pătruns în celulă şi, spontan, nu mai poate fi observat. N-a dispărut însă. El a devenit *profag* — definit foarte sugestiv, cîndva, ca starea nepatogenă a bacteriofagului — şi s^a ataşat de cromozomul celulei gazdă. In acest fel ne explicăm de ce reproducerea lui este sincronă cu cea a bacteriei. Oricum, profagul este capabil să asigure sinteza eventuală a unor noi fagi. După cîteva sute de diviziuni devine însă un fag virulent şi fagii virulenţi distrug celula care i-a adăpostit. Şi ne întrebăm acum, de ce se transformă un profag într-un fag ? Răspunsul este mai puţin

important. Ceea ce este însă extrem de important este că, în momentul în care se formează o nouă particulă virală, ea poate conţine şi un extrem de mic fragment din cromozomul celulei gazdă. După distrugerea bacteriei, fagii infectează alte celule. Ei duc însă şi „ceva" din universul celulei anterioare. Apar astfel bacterii modificate.

Vom ilustra această posibilitate cu un singur exemplu. Nimic mai simplu decît să se infecteze o colonie de *Escherichia coli* cu un bacteriofag. *Escherichia coli* se dezvoltă foarte bine într-un mediu cu lactoză, deoarece are genele necesare metabolizării ei. Dacă însă fagii sînt puşi apoi în contact cu bacterii care nu trăiesc în mediu cu lactoză, o mică parte dintre ele se transformă. Explicaţia este simplă. Fagii au introdus gena necesară metabolizării lactozei. Acest fenomen este o transducţie. Cu alte cuvinte, transducţia defineşte procesele prin care un fragment din genomul nuclear al celulei gazdă, altul decît materialul genetic al bacteriofagului, este transmis prin intermediul unor particule fagice de la o celulă bacteriană ia alta[48].

In 1971, o experienţă „zguduie" lumea geneticienilor. O experienţă care marca începutul unei remarcabile serii de performanţe. Atunci Cari Merril avea la îndemînă o mare varietate de fagi J? — tipul de fagi care a permis descoperirea transducţiei la colibacil. Unii dintre aceşti fagi desprinseseră din cromozomul eolibacilului operonul galactoză, adică complexul de gene care sintetizează en- zimele necesare convertirii galactozei în glucoză. Dacă s-ar fi limitat la transducţia acestui operon de la o colonie la alta, n-ar fi adus nimic nou.

Merril s^a gîndit însă la o eroare înnăscută de metabolism caracterizată printr-o deficienţă a a -D-galac- tozo-l-fosfat-uridil-transferazei, enzimă care intervine în metabolismul galactozei. Boala se numeşte galactozemie şi nu este foarte rară. Este însă foarte gravă. Dacă nu se elimină galactoza din alimentaţie, copilul va rămîne un înapoiat mintal. Suprimarea galactozei are efecte dramatice. Tulburarea ar putea fi uşor corectată, dacă fagii ar transfera celulelor deficiente genele necesare. Fireşte, nu putea experimenta pe bolnavi. O putea face însă în laborator, în culturi de celule. Şi a cultivat fibroblaste din- tr-un fragment de piele donat de un copil bolnav. Apoi a infectat cultura cu fagul transportor al operonului galactoză. Dacă transducţia nu are bariere de specie, atunci operonul se va integra în genomul unei fracţiuni dintre celule şi va începe să funcţioneze. Implicit, deficienţa en- zimatică va dispare. Speranţele lui Merril au devenit o evidentă realitate. Celulele au început să producă transfe- raza. Era fără îndoială uluitor. Un defect genetic uman era compensat de o genă bacteriană transportată de un virus.

Dincolo de performanţa tehnică, de implicaţiile ei posibile în terapie, era o emoţionantă dovadă a originii comune a tuturor fiinţelor.

---

48 **Hartman P.E., *Transduction : a comparative review,* în *The Clinical Basis of Heredity,* W. D. McElroy, B. Glass, Ed. J. Hopkins, Baltimore, 1957, p. 408.**

Pe drumul deschis de Merril au pornit numeroase echipe de geneticieni. W. Munyon anunţa că virusurile animale joacă, sau pot juca, rolul de cărăuş. El a folosit o linie de şoareci, care nu avea capacitatea de a sintetiza timidin-kinaza, o enzimă care intervine în metabolismul timidinei. Pentru a corecta defectul, a infectat cultura cu virusul herpetic. Acest virus sintetizează enzimă şi, ca atare, dacă gena este integrată într-un cromozom, compensează deficienţa enzimatică. Dar n-o poate face, deoarece ucide celula infectată. Munyon a căutat o cale nouă. A iradiat, în prealabil, cu raze ultraviolete, viruşii. Astfel virulenţa lor a diminuat. Acum, chiar infectate, o parte dintre culturi supravieţuiesc şi un procent foarte mic dintre celule, 0,1%, sînt capabile să producă enzimă.

Transformarea şi transducţia erau două ^ dovezi convingătoare că ereditatea poate fi modificată./Toate experienţele se limitau la microorganisme.

O CALE ELEGANTA DE TRANSFER A INFORMAŢIEI GENETICE... HIBRIDAREA CELULARA

în 1954, Guido Pontecorvo emitea o ipoteză aproape de necrezut : fuzionarea celulară ar fi posibilă şi în afara fecundaţiei. Părerea lui a trecut neobservată cîţiva ani. Ea era în contradicţie cu legile fundamentale ale biologiei. Cu toate acestea, presupunerea lui era corectă cel puţin din punct de vedere teoretic. în 1960, o echipă de la Sor- bona, G. Barski, S. Sorieul şi F. Cornefert, au cultivat în acelaşi tub de cultură două linii celulare de şoarece. După cîteva luni au apărut celule noi, rezultate din fuzionarea a două celule din linii diferite. Celulele sînt mai mari decît fiecare dintre celulele iniţiale şi cuprind un număr dublu de cromozoni. Fuzionarea apare totuşi relativ rar. H. Harris a descoperit un mijloc simplu de a mări rata de fuziune. El adăuga în cultură un virus, virusul Sendai, parţial inactivat cu raze ultraviolete. *Hibridarea celulară* a generat un val de cercetări. In cercetările de laborator, experimental, au fost fuzionate celule de om-om, şoarece- şoarece, om-şoarece, om-şobolan... La început celulele au doi nuclei. Ulterior, ei fuzionează. Imediat însă survine un fenomen ciudat, celula hibridă începe să expulzeze cromozomi. Eliminarea are un caracter preferenţial. Sînt expulzaţi exclusiv cromozomii uneia dintre liniile parentale. în hibrizii om-şoarece sînt eliminaţi treptat cromozomii umani, iar în hibrizii om-şobolan sînt expulzaţi cromozomii de şobolan.

Hibridarea a permis elucidarea unor probleme de mare actualitate în genetică, cu aplicaţii valoroase pentru economia agricolă. Noi ne vom limita însă în continuare la posibilitatea de a utiliza ca un mijloc de a înţelege mai bine marile probleme ale biologiei umane.

B. Migeon şi M. Weiss s-au întrebat dacă nu cumva, în circumstanţe excepţionale, celulele hibride nu mai elimină întîmplător cromozomi. Pentru a răspunde la această întrebare au hibridat celule de şoarece, deficiente în timi-din-kinază, cu celule normale de om. Hibrizii au început, conform aşteptărilor,

să elimine cromozomii umani. Dar pe unul singur l-au păstrat, pe unul dintre cromozomii 17. S-a conchis că hibridul a reţinut doar cromozomul indispensabil, pe cel care se găseşte gena care asigură sinteza timidin-kinazei.

MARELE JOC A ÎNCEPUT

Toate drumurile pe care a mers pînă acum cîţiva ani genetica au dus spre acelaşi ţel — demonstrarea naturii ADN-ului. Transformarea, transducţia, hibridarea celulară aveau, în ciuda spectaculoaselor rezultate, implicaţii practice limitate. Ele demonstrau că organismele pot fi modificate. Atît. Era enorm şi totuşi era puţin. Transformarea eredităţii organismelor cerea alte metode şi, implicit, alt potenţial tehnic, pe care genetica deceniului trecut nu-1 avea.

Ingineria genetică, în accepţiunea strictă a termenului, a devenit de-abia acum posibilă. £e înseamnă însă *inginerie genetică, inginerie genică* sau, aşa cum se spune deseori, *manipulare genetică ?* Răspunsul este simplu. *Ingineria genetică înseamnă introducerea de noi gene din aceeaşi specie sau din altă specie, într-un organism dat sau reorganizarea materialului genetic al unui organism oarecare.*

Ingineria genetică înlocuieşte selecţia naturală şi artificială şi, în acelaşi timp, poate realiza ceea ce evoluţia n-a reuşit şi nu va reuşi niciodată — *himere interspecifice* — organisme rezultate din combinarea materialului genetic a două specii diferite.

Ingineria genetică s-a născut. „Progresele tehnice vor genera cea mai excitantă perioadă a biologiei şi ea va dura cel puţin zece ani... sau mai mult", spunea un cunoscut specialist, Sydney Brenner.

Ingineria genetică, probabil cea mai fecundă dintre achiziţiile biologiei acestui sfîrşit de veac, n-ar fi fost posibilă fără o serie de descoperiri făcute la sfîrşitul deceniului trecut şi la începutul deceniului nostru.

Iată, după N.S. Cohen (1975), aceste descoperiri :

— descoperirea unor metode de clivare şi de unire a moleculelor de *ADN,* derivate din surse diferite ;

— descoperirea unui vector capabil să se dividă el însuşi şi fragmentul de *ADN* pe care îl poartă ;

— posibilitatea de a introduce molecula de *ADN*-himeră într-o celulă ;

— posibilitatea de a selecţiona celulele care au integrat molëcula himeră.

Clivajul *ADN*-ului este posibil cu ajutorul unor enzime a căror existenţă nici nu era bănuită pînă în 1972, şi anume, a enzimelor de restricţie. Aceste enzime au proprietatea de a apăra celula de orice *ADN* străin. Ele taie dublul filament de *ADN* într-un număr limitat de situri (puncte), recunoscînd tracturi specifice de *ADN,* în lungime de 4—8 nucleotide. Prin alegerea enzimelor de restricţie, situ- rile pot fi schimbate şi odată cu aceasta şi lungimea trac- tului de *ADN* secţionat. Posibilităţile sînt considerabile, deoarece se cunosc cel puţin

60 de enzime de restricţie. Ele pot secţiona filamentele de *ADN* în aceeaşi pereche de baze sau în zigzag (fig. 18).

Există două tipuri de vectori, de intermediari care asigură transportul ADN-ului străin în celulă : *plasmidele* şi *un derivat al bacteriofagului delta.* Plasmidele sînt formaţiuni circulare, constituite din *ADN,* care au capacitatea de a se replica, fără să se integreze, în cromozomul bac-

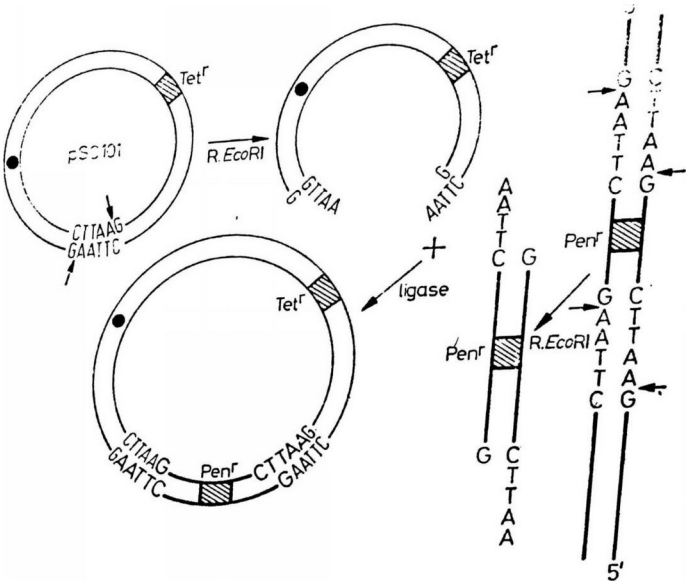


Fig. 18. Ruperea şi reunirea fragmentelor de *ADN.* In figură se vede ruperea unei Plasmide (p. SC 10) cu o enzimă de *restricţie.* Săgeţile indică locul în care a avut loc ruptura. In acelaşi timp se obţine un fragment de ADN din altă sursă, folosind aceeaşi enzimă de restricţie. Cele două extremităţi ale plasmidei sînt unite cu ajutorul unei ligaze şi apoi este transferată într-un organism gazdă. Te^r şi Pe^r sînt genele care determină rezistenţa la tetraciclină şi penicilină (după Murray, 1976).

teriei. Ele conţin un număr limitat de gene, printre care şi pe cele care controlează rezistenţa la antibiotice.

Unirea capetelor de *ADN* poate fi realizată în anumite circumstanţe de enzime specifice — *DNA-ligaze.* Liga- zele pot repara şi rupturile unui singur filament de *ADN.* Pentru ingineria genetică sudarea capetelor permite lipirea fragmentului de *ADN* străin într-un vector. Metoda cere însă ca cele două extremităţi să .se „caute" şi să se „găsească". Unirea depinde exclusiv întîmplare şi, de aceea nu poate fi utilizată pentru atingerea unor scopuri bine conturate. S-a găsit însă o soluţie remarcabilă : cu ajutorul unei noi enzime —■ polinucleotidil-terminal-trans-

feraza — se adaugă nucleotide la cele două extremităţi care urmează a fi unite : *poli dA* (polimer al adenozinei) şi *poli dT* (polimer al timidinei). Se ştie că în dubla elice de *ADN,* adenina se împerechează cu timina. Cele două extremităţi se pot uni uşor acum (intervine, bineînţeles, o DNA-ligază).

Această etapă poate fi sărită, dacă se utilizează o enzimă restrictivă specială, care are capacitatea de a lăsa extremităţi care se unesc spontan.

Din acest moment ingineria genetică devine o metodă de o extremă simplitate. Se secţionează fragmentul de *ADN* care urmează să fie transferat — el poate aparţine unui virus, unei bacterii sau unei celule animale sau vegetale — şi se „deschide" o plasmidă sau un virus. Fragmentul este inserat în ruptură şi capetele se sudează. Apoi plasmida este „mutată" într-o celulă, unde începe să se dividă.

Gazda este foarte binecunoscută genetic, deoarece numai în acest fel se,descoperă „expresia"" noii gene. Mutarea implică o modificare a permeabilităţii membranei, permeabilitate uşor de realizat. Chiar aşa, numai un număr infim de bacterii — una la un milion au captat plasmida-himeră. Odată inclusă în citoplasmă, plasmida devine un element constitutiv al celulei cu aceleaşi drepturi ca şi unităţile naturale. Celula se divide şi o dată cu ea şi plasmida. Dintr-o singură celulă se formează un clon — o populaţie care derivă dintr-o singură celulă şi ai cărei membri au aceeaşi structură genetică. Clonurile sînt apoi selecţionate.

SINTEZA PRIMEI GENE UMANE

In deceniul trecut sintetizarea unei gene părea o performanţă de neatins. Să nu ne facem iluzii, s-a spus de atîtea ori, obţinerea unei gene artificiale este o himeră. Chiar dacă o vom avea, va fi inutilă. Cum o vom include într-un sistem atît de complicat, înspăimîntător de complicat, cum este cromozomul ? De-abia se terminase deceniul atît de bogat în realizări şi G.H. Khorana, biochimist american de origine indiană, a anunţat sinteza primei gene, o simplă moleculă de *ADN.* Aici s-a oprit.

La sfîrşitul anului 1976, o echipă condusă de H. Köster, de la Institutul de chimie organică şi biochimie din Ham- burg, a reuşit sinteza genei care controlează producţia angiotensinei II, hormon care intervine în reglarea tensiunii arteriale şi în contracţia musculaturii netede. Realizarea este într-adevăr excepţională. Pentru prima dată se poate urmări drumul de la *ADN* la proteină. Şi, totuşi, este vorba de o genă „incompletă". Köster a sintetizat doar gena structurală. Lipsesc încă genele de reglare. El speră însă că în curînd să umple şi această lacună, adăugind secvenţele necesare fie prin transfer de la bacterii, fie prin sinteză.

Pentru realizarea secvenţei caracteristice de nucleotide s-a pornit de la hormon. Angiotensina II are doar 8 aminoacizi. Cunoscînd codul genetic, s-a descifrat succesiunea elementelor constitutive ale acidului dezoxiribunocleic. Situaţia reală a fost însă mult mai complicată. Numeroşi codoni codifică acelaşi aminoacid. De aceea, nimeni nu ştie care secvenţă de codoni codifică angiotensina II în speciile care produc acest hormon. De aceea, Köster spunea că „secvenţa obţinută conţine informaţia unui hormon care există şi în

organismul uman... de aceea nici un putem defini secvenţa sintetizată drept secvenţă specific umană".

Nici nu are importanţă dacă secvenţa este comună sau nu, mai multor specii.

In acelaşi timp, Khorana reuşeşte să sintetizeze, după 10 ani de eforturi, gena care controlează sinteza tirozinei. Este o genă completă care include şi genele de reglare. Nici Köster, nici Khorana n-au încercat să transfere genele în microorganisme.

Performanţa a fost realizată aproape simultan de două echipe de geneticieni — una franceză şi una americană. Ele au sintetizat gena care controlează producţia somato- statinei şi au transferat-o în *E.coli.* Şi gena a funcţionat. Somatostatina este un polipeptid format din 14 aminoacizi, produs de hipotalamus, pancreas, stomac şi intestin. Se pare că ea reglează secreţia hormonului de creştere, a insulinei şi a glucagonului. Despre funcţiile hormonului se ştie puţin, deoarece este sintetizat în cantităţi infime în organism. Pentru a obţine cîteva miligrame este nevoie de cîteva milioane de hipofize animale. Necunoscutele vor dispare curînd, deoarece 20 kg de bacterii produc 5 mg de hormon, într-un timp relativ scurt.

Cam în acelaşi timp s-a anunţat şi transferul genei insulinei. Dar din motive necunoscute, gena nu a funcţionat. In orice caz situaţia este mult mai complicată decît aceea a somatostatinei. Ultima este un polipeptid mic, în timp ce insulina are o structură complexă — este formată din două lanţuri polipeptidice, un lanţ A constituit din 21 de aminoacizi şi un lanţ B format din 30 de aminoacizi. Cele două lanţuri rezultă din scindarea unui precursor, proinsulina, format din 86 de aminoacizi, derviată la rîn- dul ei din preproinsulina. Intre timp s-a anunţat că gena a fost transferată în bacterii şi că microorganismele produc insulină.

Este cert că în viitorul apropiat se vor sintetiza numeroase gene şi că ele vor fi inserate în bacterii.

Rezultatul va fi apariţia unei „industrii" cu un profil cu totul nou, capabilă să producă prin intermediul microorganismelor o parte dintre substanţele de care omenirea are atîta nevoie : hormoni — hormon de creştere, insulină —, antibiotice, enzime şi vaccinuri. Se speră, de pildă, că se vor crea bacterii capabile să sintetizeze proteine virale, baza unor vaccinuri.

Paralel, se explorează drumuri noi. Numeroase echipe de geneticieni şi amelioratori ai raselor de animale ori ai speciilor de plante, încearcă să creeze organisme noi, cu caractere încă necunoscute. La Stanford (S.U.A/), echipa lui S. Cohen a fabricat o plasmidă din molecule de *ADN* diferite. Tot el a introdus în *E. coli* genele unei plasmide de stafilococ şi noua bacterie are capacitatea de a rezista la antibiotice la care, mai înainte, era sensibilă.

Cercetările au continuat într-un ritm extrem de rapid. Aşa cum era de aşteptat, s-au transferat în bacterii şi gene animale. Riscurile erau necunoscute, dar oricum mai mici decît în experienţele cu material viral.

Pentru a evita orice pericol, Boyer şi colegii lui au selecţionat genele care condifică un precursor al ribozomilor. Alegerea prezenta un avantaj considerabil „ele erau bine studiate, purificate şi se găseau în cantităţi destul de mari. Apoi, dacă genele ar fi funcţionat, s-ar fi putut identifica cu uşurinţă produsul sintetizat. Donorul — un batracian care a intrat în istoria geneticii, *Xenopus laevis.* Pentru a descoperi clonele cu plasmide-himere Boyer a optat pentru plasmida *pSC 101,* care conferă rezistenţa la tetraciclină. In ipoteza în care experienţa reuşea, era nevoie de o ultimă verificare, analiza ADN-ului din clon. El trebuia să fie pur, să nu conţină un fragment străin cu proprietăţile *ADN-ului* transferat. Pentru aceasta era suficient să se testeze homologia secvenţei de nucleotide cu *ADN*-ul izolat direct de la donor.

Rezultatele au corespuns aşteptărilor : genele donorului au fost integrate şi s-au reprodus generaţie după generaţie. Nu numai atît. Ele au fost transcrise.

Cu aceasta bioingineria a intrat într-o etapă nouă. De acum încolo par să fie posibile toate transferurile de gene, naturale sau artificiale. Dealtminteri, după experienţa lui Boyer, ingineria genetică a găsit noi metode de lucru. Una dintre ele pare să aibă consecinţe practice excepţionale. Este vorba despre o plasmidă care există în numeroase exemplare în celula bacteriană. Devine astfel posibil să se obţină mult mai uşor şi mult mai rapid, o cantitate mare de *ADN — ADN*-ul transferat şi inserat în plasmidă.

O SPERANŢĂ PENTRU AZI

Datele sînt concludente. 460 de milioane de oameni sînt cronic subnutriţi ; în fiecare zi mor de foame 20—25 000 de oameni, îndeosebi copii, iar dacă nu se iau măsuri de extremă urgenţă, în următorii ani vor dispare cel puţin 100 de milioane dintre semenii noştri. Soluţii există. Mai întîi din punct de vedere politic, economic şi social, o nouă ordine economică în lume şi ameliorarea decalajelor dintre „ţările bogate" şi cele „sărace".

Din alt punct de vedere, s-a crezut foarte mult timp că îngrăşămintele chimice vor rezolva problema alimentaţiei. într-o mare măsură speranţele noastre au fost împlinite. Dar... îngrăşămintele chimice consumă o mare cantitate de energie ; apoi numai o parte dintre îngrăşămintele azotate ajung la plante, restul se pierd, sînt oxidate în nitraţi, rămîn în sol şi de aici sînt drenate în rîuri şi lacuri. în sfîrşit, sînt foarte scumpe.

Ingineria genetică îşi va spune cuvîntul, se pare, şi în ceea ce priveşte problema alimentaţiei.

Se ştie de multe decenii că fixarea azotului din aer, adică trecerea lui din stare moleculară^în stare organică, se datorează în mod deosebit unor microorganisme asociate cu rădăcinile plantelor — a cîtorva plante de fapt.

Simbioza cea mai cunoscută este cea dintre bacteriile din genul *Rhizobium* şi plantele leguminoase.

Pornind de la această observaţie, se naşte o întrebare firească : dacă am reuşi să transferăm gena specifică bacteriilor care nu au capacitatea de a fixa azotul, n-am putea renunţa la îngrăşămintele chimice, n-am avea o recoltă abundentă cu cheltuieli minime ?

N-ar trăi agricultura o experienţă extraordinară ? Fireşte, dar realizarea unui asemenea proiect nu este atît de uşoară.

încă din 1971 un grup de geneticieni de la Universitatea din Sussex (Marea Britanie) au anunţat , transferul genei care fixează azotul de la o bacterie la alta. R. A. Dixon şi J. R. Postgate au plecat de la o bacterie fixatoare, *Klebsiella pneumoniae,* şi au transmis gena, numită simplu *nif,* altor bacterii din aceeaşi specie, care nu mai fixau azotul. Au folosit însă o tehnică rudimentară şi complicată. Au reuşit, oricum, să transfere gena unui număr extrem de mic de *Ecoli,* .1/10 milioane de bacterii. Dintre acestea, numai una a reuşit să-şi păstreze noua calitate.

Era începutul. Se ştia însă de atunci că soluţia era alta. Paşii au fost însă din ce în ce mai rapizi. Mai întîi s-a stabilit poziţia genei specifice *nif* în cromozomul; bacterian. Gena era situată lîngă gena *his,* care controlează sinteza histidinei. Această descoperire i-a permis lui R. Dixon să transfere pe altă cale, prin conjugare, gena *nif* unei alte bacterii *E.coli.*

Aşa cum am mai spus, conjugarea constituie o formă de recombinare genetică. în cursul acestui proces, un microorganism „mascul" transferă bacteriilor „femele" un factor *F,* care la rîndul lor devin „masculi". Acest element, care defineşte sexul, poate fi integrat, la unele bacterii, în cromozom, ca la *Klebsiella pneumoniae.* în timpul conjugării, cînd factorul *F* trece într-o celulă receptoare, antrenează şi o parte din cromozomul celui donor, care se va integra în cromozomul celulei receptoare. într-o linie particulară de *Klebsiella pneumoniae,* locul factorului *F* este luat de factorul *R.* El este situat alături de genele *his* şi *nif.* Ceea ce este foarte important, şi care de fapt explică succesul experienţelor lui Dixon, este că factorul R antrenează în conjugare gena *his* şi, uneori, şi gena *nif* (de fapt antrenează locii acestor gene). Astfel, Dixon a reuşit să transfere unei suşe de *E.coli* şi gena *his* şi gena *nif.* A apărut astfel o bacterie hibridă care fixează azotul şi care nu mai are nevoie de azot pentru a trăi.

La alte suşe de *E.coli, ADN*-ul bacteriei *Kleibsiella pneumoniae* nu s-a unit cu cromozomul gazdei, ci a rămas liber, sub forma unor formaţiuni circulare, numite Plasmide.

în 1974, R. Dixon a reuşit ceea ce părea imposibil — a creat o plasmidă artificială din fuziunea unei plasmide, care includea gena *nif,* cu una care avea factorul F. Plas- mida poate fi transferată unor specii care nu au „visat" niciodată să fixeze azotul. Dificultăţile au fost imense.

Lucrările lui R. Dixon constituie numai începutul. El n-ar fi creat plasmide himere dacă n-ar fi beneficiat de ajutorul celor care au urmărit ciclul azotului sau care au stabilit poziţia genelor.

J. Postgate (1976), care a discutat pe larg experienţele pe care le-am menţionat, credea că elucidarea ciclului azotului — aceasta înseamnă şi descoperirea enzimelor implicate — va avea consecinţe remarcabile. Astfel, s-ar putea transforma azotul în alţi produşi chimic. De pildă, s-ar putea obţine mase plastice pe bază de azot. Ce cîştig imens ar fi dacă s-ar realiza asemenea produşi şi dacă prin descompunere s-ar forma îngrăşăminte !

Tot Postgate menţiona un fapt cu profunde implicaţii în agronomie. Pînă în 1975 s-a crezut că *Rhizobium* nu fixează azotul decît în cooperare cu rădăcinile plantelor leguminoase. S-a văzut însă că şi rizobiile libere au această capacitate. Mai mult, reuşesc aceeaşi performanţă şi în simbioză cu plante, ca tutunul, care nu sînt leguminoase. De aceea se încearcă pretutindeni crearea unor noi hibrizi între plantele fixatoare de azot şi cele nefixatoare de azot. Cea mai senzaţională realizare a geneticii ar fi însă transferul genei *nif* plantelor. Sigur, nu este simplu. Trebuie transferate şi alte gene care intervin în ciclul azotului.

BOULE EREDITARE — UN COŞMAR AL TRECUTULUI

Despre tratamentul bolilor ereditare am mai vorbit. Acum vom sublinia alte cîteva aspecte.

Dintre toate perspectivele ingineriei genetice, umane mai ales, cea mai apropiată de noi este terapia bolilor ereditare. Ea nu aparţine însă nici măcar viitorului apropiat, înainte de a deveni o realitate, va trebui să descifrăm mult mai bine structura şi funcţionalitatea organismului uman şi să pătrundem adînc în universul lui genetic. Dar dificultăţile care ne stau în faţă la ora actuală sînt pur şi simplu covîrşitoare.

Nimeni nu ne asigură că ceea ce s-a realizat pe bacterii sau în laborator poate fi realizat în mod curent, la fel de uşor, şi la om ! Sigur este că transformarea este posibilă, dar cu alte mijloace. La om nu putem introduce în organism *ADN*, cu speranţa că el va fi integrat în celule şi va începe să funcţioneze. Nu putem, deoarece celulele au posibilitatea de a recunoaşte şi de a dezintegra orice *ADN* străin. Am putea folosi un subterfugiu, să sintetizăm o genă şi apoi s-o transferăm în organism prin intermediul unui virus sau să utilizăm un virus care are o genă necesară organismului. Ultima posibilitate a fost folosită. Doi fraţi cu o eroare înnăscută de metabolism, o deficienţă a arginazei, au fost „infectaţi" cu un virus care avea gena care asigura sinteza enzimei. Rezultatele au fost dezamăgitoare. Nu s-a precizat de ce : sau gena n-a fost fixată de cromozomii celulei, sau a fost integrată, dar n-a funcţionat.

Această experienţă pune problema expresiei genei. Nu este suficient ca o genă străină să pătrundă într-un cromozom. Ea trebuie să asigure sinteza unui *ARN*-mesager. Or, această funcţie este sub controlul unui sistem genic

regulator. Deocamdată reglarea a fost bine studiată la microorganisme. După toate probabilităţile ea există şi la om, dar nu este sigur că mecanismul este identic.

Chiar dacă am reuşi să sintetizăm o genă şi să găsim o modalitate de integrare funcţională, mai rămîne o mare dificultate : includerea genei în ţesuturile şi organele specifice. Este un adevăr fundamental că imensa majoritate a genelor nu se exprimă decît în anumite ţesuturi, deşi sînt prezente în toate celulele organismului. De pildă genele care controlează sinteza hemoglobinei nu-şi manifestă acţiunea decît în anumite celule hematopoetice. De aceea genele artificiale vor fi inserate numai acolo unde sînt active.

N-ar fi exclus ca, paralel, să se caute mijloace mai simple, cum ar fi reglarea activităţii genelor. Geneticianul David Klein (1973) se gîndea, în primul rînd, la cele mai importante hemeglobine anormale, la hemoglobina S (anemia cu celule falciforme), atit de răspîndită în Africa tropicală, vinovată, încă, de moartea a cel puţin 800 000 de copii, în fiecare an, şi la talasemie, o tulburare care ucide mii de copii în cîteva dintre ţările bazinului mediteranean. Despre hemoglobina *S* am mai vorbit. Ea este rezultatul unei simple substituiri de aminoacizi. Dar nu despre restabilirea structurii normale este vorba, ci despre o soluţie, aparent cel puţin, mai simplă. Hemoglobina adultului este constituită, reamintim, din două lanţuri oc şi din două lanţuri ß . Hemoglobina fătului include în locul lanţurilor ß , lanţuri y . De ce atunci, după ce am determinat structura genetică a embrionului şi am conchide că este purtătorul mutaţiei, n-am „obliga" organismul să sintetizeze în continuare lanţuri y (fetale) ? In acest fel, individul se va dezvolta normal. Este adevărat însă că nu ştim cum s-ar adapta un organism adult cu o hemoglobină fetalâ.

în capitolul consacrat hărţilor cromozomiale am reamintit experienţa lui Barbara Migeon şi Mary Weiss. Cele două geneticiene au demonstrat că sinteza timidin-kinazei este controlată de o genă situată pe cromozomul 17. Dincolo de importanţa ei teoretică, observaţia sugera posibilitatea de a introduce un cromozom normal într-un organism deficient pentru o enzimă specifică, cu condiţia, fireşte, de a şti pe ce cromozom se găseşte gena. Este greu de văzut însă cum va putea fi introdus un cromozom întreg într-un organism, fără să tulbure numeroase alte funcţii. Este adevărat, el ar putea compensa defectul enzimatic, dar în acelaşi timp aduce un mare număr de gene noi care, necesar, vor interveni în variate procese metabolice.

CROMOZOMII IMPORTA GENE...

S-a spus de multe ori că descoperirea reverse-transcrip- fcazei — o enzimă care asigură sinteza unui filament de *ADN* pornind de la o matriţă de *ARN* — demonstrează că în biologie este posibilă orice descoperire.. Experienţa relatată de K. Willecke şi F. Ruddle (1974) şi de Wesley McBride (1975) confirmă încă o dată aserţiunea menţionată.

Cele două echipe au pornit de la o observaţie bizară. Cultivînd celulele unui şoarece handicapat genetic — avea o deficienţă enzimatică — împreună cu celule de hamster chinezesc normal, defectul dispare. Celulele şoarecelui şi-au corectat defectul „împrumutînd" gena absentă. Este cert aşa, deoarece toate celulele-fiice erau normale. K. Wil- lecke şi F. Ruddle au folosit apoi, ca donori, celulele umane. Rezultatul a fost acelaşi : celulele de şoarece au încorporat un mic fragment dintr-un cromozom uman, dar ulterior l-au pierdut. Se pare, astfel, că celulele reuşesc uneori să-şi repare genele anormale, dacă găsesc în mediul înconjurător substituenţi normali.

E. D. Tatum a făcut o constatare şi mai ciudată. Celebra *Neurospora* — o ciupercă mult utilizată în experimentele genetice — îşi corectează genele mutante pornind de la *ARN.* Faptele, în sine, sînt senzaţionale. Dacă n-ar fi cert demonstrate, am considera că aparţin imposibilului. La urma urmei de ce are nevoie o celuă de *ADN* străin ? Răspunsul nu-1 cunoaşte nimeni încă. Important este că această serie de experienţe ar putea marca un drum nou în tratamentul bolilor ereditare. Poate administrarea de *ARN* normal ar remedia defectul genetic. Din nou se va spune că este exclus. Şi, din nou, vom spune, că în genetică nimic nu pare imposibil !

O IPOTEZĂ CIUDATA

Maurice Stroun şi Philippe Anker, de la Universitatea din Geneva, au descoperit un fenomen deosebit. Ei au remarcat că celulele organismelor sînt capabile de a elimina *ADN* în mediul extracelular, unde acesta îndeplineşte aceleaşi funcţii ca în celule. ADN-ul este însoţit de enzime, de precursorii necesari propriei sale sinteze, de molecule energetice. în mediul extracelular el ar fi capabil să asigure şi sinteza unei molecule specifice asemănătoare — dacă nu cumva identică — cu cea de *ARN* (oricum, ar fi un poliribunocleotid). Aceasta înseamnă că celulele produc copii suplimentare de molecule *ADN* — de gene.

Ipoteza dărîmă un întreg sistem de concepte. Ne este greu să presupunem că o genă care operează într-un anumit context biochimic îşi desfăşoară activitatea şi în afara celulei. Cum ar putea genele care controlează sinteza unui hormon, să spunem, să producă acelaşi hormon din celulele din sîngele circulant ? Cu toate acestea ipoteza a găsit susţinători şi în alte laboratoare de cercetări.

S-o acceptăm provizoriu şi să conturăm cîteva dintre aplicaţiile ei imediate.

S-a presupus că acest fenomen ar explica apariţia metastazelor. Pornind de aici, am putea găsi o cale de a bloca acest *ADN* circulant sau, aşa cum a fost numit, *ADN*-metabolic. Şi mai interesantă pare o altă perspectivă, şi anume posibilitatea de a injecta direct genele sintetizate. Nu se ştie însă cum şi dacă vor rezista acţiunii destructive a en- zimelor celulare (probabil că nu).

S-au sugerat, firește, şi alte soluţii. Una dintre ele a pornit de la observaţia lui Allen Fox. El a văzut că, uneori, fragmentele de *ADN-ex*ogene pătrund în celulă, dar nu se integrează în *ADN.* Ele se asociază cu cromozomul celulei gazdă, dar se reproduc independent. Acest fragment de ADN a primit numele de *exozom.* Asemenea formaţiuni există sigur la bacterii şi poate şi la drosofilă. La mamifere n-au fost văzute niciodată, dar acesta nu este un motiv pentru a presupune că nu există.

N-ar fi astfel exclus că în timp să se găsească o cale de a asocia *ADN*-ul străin cu ADN-ul gazdei, la fel ca la bacterii, şi ca ADN-ul inserat să funcţioneze. Soluţia ar putea fi mult mai simplă. S-a crezut, de pildă, că va fi posibilă transferarea genelor specifice, deficiente la om, în bacteriile florei intestinale în *E.coli* şi că, în acest fel, va fi compensată tulburarea enzimatică.

CROMOZOMUL FRAGMENTAT

Numărul endonucleazelor de restricţie va continua să crească. Datorită lor un cromozom poate fi secţionat în mai multe fragmente şi fragmentele rearanjate în orice succesiune.

Este prematur să anticipăm urmările acestei descoperiri. Poate ne va elucida importanţa evolutivă a restructurărilor cromozomiale. Poate că ne va permite să înţelegem mai clar drumul de la genă la caracter, embriogeneza şi apariţia malformaţiilor congenitale, foate un embrio- log va crea embrioni cu aberaţii cromozomiale extrem de fine şi va identifica noi sindroame. Poate jocul fragmentelor de *ADN* va favoriza formarea sau dispariţia tumorilor. Desigur, vom avea curînd o hartă cromozomială amănunţită. Metoda pare simplă. Se transferă o genă sau cî- teva gene şi se studiază *ARN*-ul produs. Primele rezultate obţinute sînt remarcabile. S-au izolat din cromozomi cîteva regiuni implicate în replicare. Curînd vom cunoaşte nu numai structura fină a cromozomului, ci şi funcţia lui ca un întreg.

Tot ingineria genetică ar putea duce şi soluţia în lupta împotriva cancerului. Cel puţin aşa cred Lois Miller şi Mike Fried (1976). Trebuie doar „tăiat" un virus şi genele transplantate într-o gazdă nouă. S-a început cu o tehnică rudimentară.

Două virusuri, polioma A_3 şi polioma P^ care provoacă tumori la şoareci, au fost secţionate cu ajutorul unei enzime restrictive specifice şi apoi fragmentele au fost lipite. In acest fel autorii de mai sus au făcut mai multe feluri de hibrizi. Noii viruşi au fost incubaţi cu celule embrionare de şoarece. După cîtva timp au apărut plăci de celule moarte (P_{16} generează singur plăci relativ mici, iar A$ plăci mari). In culturile infectate cu hibrizi s-au conturat ambele tipuri de plăci. Mai rămîne să se găsească gena sau genele implicate direct în cancericeneză. Este un subiect actual de cercetare.

Toate previziunile de faţă se bazează pe cunoştinţele actuale. Cu siguranţă însă că terapia genetică va intra în medicină, folosind şi alte mijloace. Nu ştim care şi nici nu încercăm să le bănuim ! Ele ar putea fi infirmate mult

mai curînd decît în cele mai optimiste dintre speranţele noastre, în detrimentul altora ce nu pot fi întrevăzute în stadiul actual de cunoaştere al acestei ştiinţe. Cel puţin la început, terapia genică nu va fi uşor de realizat.

INGINERIA EUFENICA

Pentru E.L. Tatum (1966), *ingineria eufenică,* „modificarea sau controlul expresiei genelor existente în organism, în aşa fel încît să ducă la un fenotip corect" constituie o altă cale de ameliorare a caracterelor anormale. Spre deosebire de ingineria genică propriu-zisă, ea nu modifică structurile ereditare ale celulelor germinale, ci numai formaţiunile genetice ale celulelor somatice. Cea mai simplă formă este administrarea unei proteine deficiente sau restrîngerea alimentaţiei. Genetica vrea însă mai mult. N-ar fi exclus ca în deceniile următoare să reuşim să controlăm succesiunea intrării în funcţiune a genelor în timpul vieţii intrauterine şi, în acest fel, să descoperim că o modificare a secvenţei lor va ameliora dezvoltarea individuală. Prin acelaşi mijloc am putea împiedica activitatea unor gene sau ieşirea „de pe scenă" a altor gene. Sau, de ce nu, am crea rezerve de gene cu care să înlocuim inevitabilele mutaţii somatice.

Şi mai fascinantă pare posibilitatea de a obţine specii noi, restructurînd sistemele de reglare şi control. N-am aflat oare că diferenţele dintre specii apropiate sînt generate îndeosebi de variaţiile acestor mecanisme ?

Ingineria genetică a adus şi primele surprize teoretice. Donald Brown, de la Institutul Carnegie din Baltimore, a vrut să vadă organizarea şi funcţia unei gene specifice, responsabilă de sinteza unui ARN-ribozomial la *Xenopus,* o broască din Africa de Sud. în locul unei gene a găsit însă 20 000 de gene identice separate prin mici zone de *ADN* nefuncţional. Brown a privit uluit fenomenul. Nici el, nici alţi geneticieni nu înţeleg cum s-a realizat un asemenea set de gene repetitive. A stabilit doar că zonele inerte, „spacers", tind să aibă aceeaşi lungime.

UNELE NELINIŞTI

Primele cercetări de bioinginerie au generat valuri de speranţe şi — firesc — multe întrebări ; printre geneticienii care operau cu necunoscutul, printre cei care supravegheau sănătatea publică, printre cei care s-au aplecat asupra impactului social al geneticii.

Genetica a trăit un moment de cumpănă. „Situaţia este analoagă cu cea din fizica nucleară, la începutul ultimului război mondial", spunea, în urmă cu cîţiva ani, un reputat specialist, J. Kendrew.

Oricînd, într-un laborator, ar putea şă apară o himeră necunoscută pînă acum, un pericol potenţial pentru viaţa actuală. în faţa acestei posibilităţi, geneticianul P. Berg a renunţat voluntar să mai introducă genele unui virus tumoral *SV 40,* în bacterii. El a înţeles că o asemenea bacterie ieşită din cadrul strict al supravegherii competente din laborator, ar putea antrena o creştere a incidenţei cance- relor. Este o certitudine că virusurile oncogene conţin gene

specifice, care au capacitatea de a deregla mecanismele de sinteză ale proteinelor şi, implicit, de a transforma o celulă normală într-o celulă canceroasă. Aceasta nu înseamnă neapărat că o bacterie cu gene oncogene va fi automat un pericol. Dar poate oare cineva să nege o asemenea eventualitate ? „La început am avut ezitări, dar apoi m-am decis să renunţ la cercetările mele — declara Berg —, deoarece nu am reuşit să mă conving că riscul este nul !" Tot el spunea : „Noi sîntem ignoranţi şi trebuie să găsim un răspuns înainte şi nu după începerea experienţelor".

Pe marginea aceleiaşi teme, J. Watson, unul dintre pionierii biologiei moleculare, remarca : „Instinctiv, experienţele asupra virusurilor cancerigene mi se par cele mai periculoase".

Ce s-ar întîmplă, de exemplu, dacă într-o bacterie s-ar insera gene cave controlează sinteza testosteronului, a es- trogenilor (hormoni feminizaţi) sau gena care asigură sinteza hormonului de creştere ?

N. Wade (1975) s-a gîndit şi la alte riscuri. Adăugarea de gene ar putea conferi organismului, indiferent dacă el este om sau ciupercă, un avantaj selectiv. Să presupunem că un genetician grăbit vrea să obţină o bacterie capabilă să fixeze azotul. El îşi alege ca material experimental rizo- bacteriile. Dar, în loc să transfere genele specifice, transferă gene oncogene ; bacteriile devin tumorogenetice, proprietate pe care o au cîteva bacterii înrudite. Să admitem, mai departe, că noile bacterii au un avantaj selectiv asupra formei obişnuite. Rezultatul, dacă bacteria scapă accidental din laborator, ar fi distrugerea plantelor în care trăiesc rizobacteriile !

Köster (1976) vorbea despre riscurile pe care le implică experienţele cu *ADN* provenit de la organismele superioare. El pornea de la ideea că unele virusuri sînt integrate în stare latentă în ADN-ul acestor organisme şi, sub influenţa unor factori diverşi, pot deveni active. Transferînd un fragment de *ADN* care conţine asemenea virusuri, bacteria devine cancerigenă.

Din aceste raţiuni, unul dintre pionierii ingineriei genetice, S. Cohen, a recomandat laboratoarelor de genetică să nu introducă gene de virus oncogen în bacterii şi să nu creeze himere rezistente la antibiotice. Mai mult, a cerut laboratoarelor să nu trimită plasmide altor echipe de geneticieni, fără un control sever. Numai astfel se putea urmări distribuţia plasmidelor !

Era însă evident că precauţiile erau prea mici. De aceea, la Academia Naţională de Ştiinţe din Washington s-a format un comitet de experţi, condus de P. Berg. Acest comitet a cerut laboratoarelor de genetică să renunţe la experienţe cu două tipuri de investigaţii — de *tip I* şi de *tip II* (iulie, 1974). Experienţele de *tip I* includ cercetările care au drept scop realizarea de himere rezistente la antibiotice. Experimentele de *tip II* sînt consacrate transferului de *ADN* din virusuri oncogene în bacterii.

In februarie 1975 a avut loc o întrunire internaţională la Centrul de conferinţe Asilomar, California ; au participat 86 de geneticieni americani şi 53

de geneticieni din 16 state, ca şi jurişti ori alţi specialişti. S-a căzut de acord că bioingineria trebuie să răspundă, în primul rînd, marilor probleme care confruntă omenirea — poluarea, criza alimentară, energia. Vor trebui luate apoi măsuri pentru a împiedica răspîndirea microorganismelor potenţial periculoase. în sfîrşit, s-a convenit că unele experienţe sînt, în condiţiile actuale, periculoase şi ar trebui amînate pînă la găsirea unor standarde de protecţie adecvate.

începutul bioingineriei va rămîne în istoria ştiinţelor ca unul dintre cazurile din care oamenii de ştiinţă au înţeles că ştiinţa trebuie pusă sub controlul societăţii. Pentru prima dată geneticienii au demonstrat că înţeleg posibilităţile şi limitele cercetării ştiinţifice.

în decembrie 1975 a avut loc o nouă conferinţă, la La Jolla (California). Atunci s-au stabilit condiţiile amănunţite în care trebuie să se desfăşoare experienţele.

Pentru fiecare tip de experienţe s-au recomandat măsuri adecvate. Ele sînt cu atît mai severe cu cît riscurile pe care le implică sînt mai mari. Ideea centrală este aceea de a folosi numai suşe de bacterii atenuate genetic, suşe care nu pot trăi în afara laboratoarelor, mai bine spus în afara mediilor de cultură favorabile pe care le oferă laboratoarele. Ideea este veche. Pentru anumite experienţe se folosesc suşe de şobolani care sînt incapabili să trăiască mai mult decît o singură zi în afara laboratorului.

De asemenea, se urmăreşte crearea unor plasmide netransmisibile de la o suşă la alta. Experienţele cele mai periculoase vor fi efectuate în laboratoare care oferă o securitate deplină. De pildă, experienţele cu *ADN* din ţesuturi neembrionare sau cu AD2V-ul virusurilor patogene sînt admise numai în condiţii excepţionale.

Important este că cercetările de bioinginerie vor continua.

Cînd P. Berg a cerut instituirea embargoului asupra cercetărilor bioinginereşti nu s-a gîndit — cel puţin aşa reieşea din declaraţiile lui — la implicaţiile etice. Numai din raţiuni practice a cerut suspendarea generală a cercetărilor. N-a fost singurul care a adoptat această poziţie. La Conferinţa de la Davos (Elveţia), consacrată bioingineriei, din toamna anului 1974, un alt biolog n-a ezitat să afirme că „faptele n-au nici o conotaţie etică". Au fost cuvintele lui Ch. Weissman, de la Institutul de biologie din Zürich. Tot el adăuga : „Apoi etica se schimbă cu timpul."

Este adevărat că faptele ştiinţifice, în sine, n-au o coloratură etică ; este ,de asemenea adevărat că principiile etice s-au schimbat, dar este la fel de sigur că ştiinţa este o mare forţă de producţie care contribuie esenţial la transformarea lumii. Cercetarea ştiinţifică trebuie şă contribuie la rezolvarea preocupărilor majore ale omenirii şi nicidecum, mai devreme sau mai tîrziu, nu trebuie să pericliteze, existenţa vieţii, sub diferitele ei forme. Bioingineria genetică trebuie să rămînă o perspectivă generoasă, optimistă.

Au trecut numai cîteva luni de la întrunirea de la Asi- lomar şi concluziile au devenit ţinta unor violente atacuri. A fost criticată pentru spiritul „elitist şi acut parohial". „Noi nu afirmăm cu Asilomar constituie ultimul cuvînt, ci că în această etapă, noi sîntem singurii care ştim ce se întîmplă şi că marea noastră preocupare era să avertizăm publicul", spunea David Baltimore. „Societatea nu este suficient de informată pentru a lua o decizie", conchidea geneticianul american. Situaţia a devenit extrem de complexă. S-ar putea ca cercetările de bioinginerie să fie ţinute sub un control sever. Nu cumva însă de teamă că bioingineria va crea pericole reale, vor fi suspendate toate investigaţiile ? Riscul nu pare prea mare, dar nici nu poate fi ignorat. Dacă se va întîmplă aşa, ele vor fi oricum reluate mai tîrziu. Vom pierde însă un timp deosebit de important.

Teama faţă de rezultatele bioingineriei a fost generată îndeosebi de entuziasmul cu care industria, dar nu numai ea, ci şi unele instituţii particulare, şi-a creat primele centre de cercetare. N-ar fi deloc exclus ca accidentele, dacă vor apare vreodată, să aibă loc tocmai acolo !

Din aceste multiple şi bine fondate raţiuni s-a cerut constituirea unei comisii internaţionale care să analizeze pericolele potenţiale ale bioingineriei. Pînă atunci se impune găsirea unui cadru legislativ care, neîndoielnic, va apare pretutindeni.

Cine va decide dacă o anumită cercetare va fi realizată sau nu şi, mai ales, dacă decizia va fi cea corectă ? Cine va controla cercetările din centrele particulare de bioin- gineri ? în Statele Unite a fost interzisă, la sfîrşitul anului 1975, o cercetare care se anunţa plină de promisiuni şi aparent inofensivă. Se urmărea transferul într-o bacterie a genei care asigură sinteza proreninei în stomacul vacii, în acest fel s-ar fi obţinut o brînză mai ieftină şi poate mai bună. Cercetarea n-a fost acceptată, deoarece nu se ştia cum va reacţiona noua bacterie.

Apoi s-au legiferat măsuri extrem de severe de control a cercetărilor de bioinginerie (în Marea Britanie, în S.U.A.). în S.U.A., conform unei hotărîri recente, „nimeni nu are voie să facă nici o cercetare care va altera sau va putea altera constituţia genetică a unui microorganism, dacă nu obţine o aprobare specială".

TEMERI NEJUSTIFICATE ?

Ingineria genetică este o mare realitate. De realizările ei va depinde, într-o mare măsură, rezolvarea multora din problemele actuale ale omenirii, ca problema alimentaţiei, bolile genetice etc. Dar acest imens potenţial pune încă o dată în discuţie problema responsabilităţii ştiinţei în lumea contemporană. Au oare oamenii de ştiinţă dreptul de a efectua orice fel de cercetări, chiar şi atunci cînd ele ar putea avea consecinţe negative, şi aceasta în numele cunoaşterii ? Fireşte, „marea menire a ş^finţei este aceea, aşa cum spunea V. A. Enghelgardt, de a pune ordine în reprezentările noastre, iar ştiinţa, ca atare,

nu creează valori etice". Dar omul de ştiinţă ştie că realizările vor fi folosite deseori de forţe exterioare lui. De aceea trebuie să fie conştient de toate urmările propriilor lui descoperiri. In acelaşi timp — după cum bine remarca I. T. Fro- lov — nu toţi oamenii de ştiinţă reuşesc să înţeleagă foarte clar limitele responsabilităţii lor [49].

în asemenea circumstanţe, ştiinţa are nevoie de un dublu control : de propriul ei control şi de un control social. Oamenii de ştiinţă nu trebuie să accepte nici un fel de cercetări care ar periclita, indiferent cum, societatea, iar societatea, la rîndul ei, nu trebuie să permită nici un fel de cercetări care ar avea consecinţe negative. Reacţiile ştiinţei şi ale societăţii în faţa bioingineriei, în faţa uriaşului ei potenţial creator, demonstrează că şi una şi cealaltă şi-au înţeles menirea.

Exemplul care urmează are valoare de simbol.

Dr. Chakrabarty încerca să obţină noi surse de energie cu ajutorul ingineriei genetice. Bacterii manipulate genetic urmau să transforme resturile organice în gaz metan. Procesul era destu} de „simplu". Trebuia să se insereze o enzimă specifică — celulaza — capabilă să atace proteinele structurale ale plantelor şi apoi să se introducă în bacterii noi enzime pînă se forma gaz metan. Dar... după realizarea primei etape, s-a oprit. De teamă*. Ce s-ar întîmplă dacă bacteria producătoare de gaz metan ar scăpa din'laborator şi s-ar răspîndi în lume înlocuind bacteriile „normale" ? Răspunsul este evident : organismele ar deveni mici uzine de gaz metan. Nimeni nu îşi putea asuma acest risc.

ÎNTREBĂRI

Am mai spus că noi sîntem produsul cîtorva miliarde de ani de evoluţie, că am păstrat tot ceea ce evoluţia a fixat în cursul timpului şi că sîntem astfel profund ancoraţi în mediul în care ne-am format. Avem un potenţial adaptativ mult mai mare decît al oricărei alte specii şi totuşi un potenţial limitat. Este greu de presupus că noi am putea supravieţui în altă parte decît pe mica noastră planetă. Istoria noastră se confundă cu istoria Pămîntului.

Apoi, în altă ordine de idei, evoluţia oamenilor, ca specie, s-a terminat. Sigur, vor mai apare mici modificări, va mai creşte înălţimea, vor mai dispare cîţiva dinţi, poate se va mai alungi faţa şi... cam atît. O nouă specie, fireşte, o specie superioară nouă, nu va mai apare niciodată din multiple şi bine întemeiate raţiuni. Totul este aşa sau va fi aşa, în condiţii normale, în cazul în care evoluţia va fi rezultatul întîmplării şi al necesităţii. Această fază se va termina în deceniile următoare. Cîndva, la sfîrşitul acestui secol, sau la începutul celui viitor, noi vom lua locul evoluţiei. Nu ne îndoim că vom ameliora nenumărate specii de plante şi de animale, că vom arunca pe suprafaţa pă- mîntului specii cu totul necunoscute acum. Dar unde ne vom opri ? Va deveni omul obiectul experienţei geneticii? Vom încerca noi să transformăm specia

49 **Frolov I.T., *Progresul ştiinţei şi viitorul omului,* Edit. politică, Bucureşti, 1977.**

Homo sapiens sapiens într-o altă specie, mai bine adaptată, să spunem, civilizaţiei tehnotronice, într-o altă specie cu un potenţial creator mai mare decît al nostru ?

De fapt, nu avem nevoie de o nouă specie. Avem un potenţial creator imens şi mereu mai multe posibilităţi de a-1 valorifica. Putem să transformăm Pămîntul într-o planetă paşnică şi sigură, cu condiţia să ne demonstrăm că sîntem şi înţelepţi.

La prima vedere, întrebările de mai sus ar părea scoase dintr-un scenariu ştiinţifico-fantastic. Cert, nu. Ele vor aparţine deceniilor următoare. Tot atunci se vor găsi şi soluţiile.

Bioingineria a dărîmat barierele dintre specii şi a deschis porţile spre un univers de hibrizi, pe care istoria vieţii nu i-a cunoscut niciodată şi pe care, cu siguranţă, nu i-ar fi cunoscut niciodată fără intervenţia omului. Fără îndoială, de hibrizi se vor lega multe dintre speranţele agronomilor şi zootehnicienilor.

/

CAPITOLUL 3
PREDETERMINAREA SEXULUI

Alegerea sexului copilului rămîne una dintre cele mai vechi dorinţe ale omului. De-a lungul secolelor el a căutat cele mai variate soluţii de a avea copilul dorit. Cum şansa de a avea fie băiat, fie fată este de 50%, fiecare dintre metodele adoptate păreau eficiente. Vă reamintim, cu titlu anecdotic, cîteva.

Se pare că Hippocrate este unul dintre primii medici ai antichităţii care a încercat să dea o explicaţie fenomenului. „Sămînţa femeii este uneori puternică, alteori slabă, la fel şi cea a bărbatului. La bărbat există sămînţă feminină şi masculină, la fel şi la femeie. Sămînţa masculină este mai puternică decît sămînţa feminină. Sămînţa ceà mai puternică va determina sexul copilului. Iată cum se întîmplă : dacă sămînţa mai puternică vine din ambele părţi, copilul va fi băiat, dacă vine sămînţa mai slabă, copilul va fi feminin. Cea dintre cele două care va fi produsă în cantitate mai mare va determina sexul copilului" [50].

Vechii evrei credeau că fiecare testicul are funcţii specifice. Gonada dreaptă era responsabilă de sexul masculin, iar cea stîngă de sexul feminin. Era, de fapt, transpunerea la nivel genital a forţei celor două mîini. Testiculul drept reprezenta sexul tare, iar cel stîng, sexul slab. Concluzia era simplă : dacă părinţii voiau un băiat, soţul trebuia să procreeze pe partea respectivă. De Grouchy, din care am luat acest exemplu, crede că ideea a avut un larg ecou practic. Crescătorii de vite eliminau gonada indezirabilă a taurilor. Obiceiul s-a păstrat, se pare, mult timp, deşi era evident că rezultatele nu erau cele aşteptate. Aristotel a criticat violent metoda. A propus însă o altă explicaţie la fel de naivă. Sexul copilului este determinat de direcţia din care bate vîntul în momentul procreării. Vîntul din nord „aduce" băieţi, cel din sud

50 **In *Ecrits sur l'hérédité*, Seghers, Paris, 1966, p. 10.**

„fete". Din nou crescătorii de animale au utilizat larg metoda şi din nou rezultatele au fost dezamăgitoare.

Cum alegerea sexului nu era posibilă, părinţii au încercat să afle mai devreme sexul fătului. Elena Belotti (1975) a cercetat obiceiurile multor popoare. Din informaţiile pe care le furnizează am ales doar cîteva. Dacă fătul mişcă în ziua a 40-a, este băiat, dacă mişcă la sfîrşitul lunii a treia, este fată. In unele regiuni ale lumii se ia un pumn de grîu şi se numără boabele. Dacă numărul este par, se va naşte un băiat. Dimpotrivă, dacă este impar, se va naşte o fată.

Ne oprim aici...

CONCEPTUL DE SEX

Cînd vorbim de sex ne referim la ansamblul de caracteristici genetice, anatomice, fiziologice, care definesc un individ ca bărbat sau ca femeie. Cu alte cuvinte, sexele se deosebesc prin caractere sexuale biologice, care sînt condiţionate genetic, aproape întotdeauna. Spuneam aproape întotdeauna, deoarece există şi anomalii ale dezvoltării sexuale condiţionate de mediu. De aceea primul nivel care defineşte un individ este sexul genetic XX sau *XY.* Acesta este singurul nivel accesibil nouă. Dacă am avea posibilitatea de a analiza genele sexualizante, am vorbi despre sexul genic şi foarte probabil aşa se va întîmplă în viitorul apropiat.

Cel de-al doilea nivel este sexul gonadic. Aşa cum sugerează şi numele, un individ normal are gonade în concordanţă cu sexul genetic — testicule la bărbaţi şi ovare la femeie. Gonadele se diferenţiază foarte devreme, la începutul vieţii intrauterine. La sfîrşitul săptămînii a şasea s-a format o gonadă nediferenţiată — o formaţiune identică şi la embrionii masculini şi la cei feminini. Odată cu săptămîna a 7-a, gonada începe să se crfferenţieze fie în ovar, în prezenţa unui genotip XX, sau în testicul, dacă genotipul este XY. în mod obişnuit un individ XY, de pildă, are testicule şi organe genitale externe masculine, deoarece masculinizarea este condiţionată de secreţia de androgeni a gonadei masculine. Excepţional, există organisme *XY* cu testicule, dar cu organe genitale externe feminine (ca şi fenotipul). De aceea, sexul poate fi definit şi în funcţie de organele genitale (sexul genital).

Sub influenţa hormonilor sexuali, la pubertate, apar caracterele sexuale secundare (sexul somatic). La băiat, între 10 şi 13 ani, intră în funcţiune testiculele şi, fireşte, începe spermatogeneza. Pilozitatea se distribuie caracteristic, masa musculară şi scheletul se dezvoltă puternic.

La fată, pubertatea aduce transformări spectaculoase : gonadele intră în funcţiune şi se instalează menstruaţia. La fiecare 28 de zile se maturează un ovocit şi foliculii ovarieni secretă ciclic estrogeni şi progesteron, care, la rîndul lor, induc dezvoltarea glandelor mamare şi controlează repartiţia pilozităţii.

Mai puţin bine definit la om este nivelul următor, sexul comportamental fenotipic sau al caracterelor sexuale terţiare. Sub acest nume au fost incluse,

după o formulare de largă circulaţie$_t$ manifestările comportamentale caracteristice ale instinctului sexual. Fireşte, şi ele implică un factor genetic, care reglează mecanismele endocrine, dar condiţiile ambiante au o participare importantă.

Ultimul nivel este sexul comportamental sôcio-cultural. încă de la naştere copilul va aparţine unui sex caracterizat prin atribute socio-culturale. Va purta un nume de băiat sau de fată şi va fi crescut ca băiat sau fată. De obicei, întregul lui comportament va fi adecvat exigenţelor sociale.

Evident, în imensa majoritate a cazurilor există o armonie perfectă între toate nivelele. Este suficient să apară o discordanţă între oricare nivel şi celelalte şi individul iese din domeniul normalului. Ne putem explica totul dacă pornim de la premisa că omul este o fiinţă bisexuată. S-a spus cîndva că „începînd cu zigotul primitiv şi pînă la vîrsta adultă, această bisexualitate nu urmează o evoluţie binară regulată, ci trece printr-un anumit număr de stadii ontogenetice succesive, cu faze critice pe care le putem considera ca noduri de biosexualitate potenţială maximă. Aceste faze critice sînt : gonada nediferenţiată de la sfîrşitul celei de-a şasea săptămîni (baza diferenţierii caracterelor sexuale primordiale) şi schiţele nediferenţiate ale organelor genitale interne şi ale organelor genitale externe (baza diferenţierii caracterelor sexuale primare) ;

sistemul hipotalamo-hipofizar nediferenţiat neo-natal (baza diferenţierii endocrine ciclice pentru femeie, continuă pentru bărbat) ; morfotipul infantil androgin (baza diferenţierii caracterelor sexuale secundare), ambiguitatea psihologică fundamentală timpurie (baza diferenţierii identităţii sexuale) (J. C. Czyba şi J. Cosnier, 1972)[51].

★

Separarea speciilor în două sexe distincte n-a fost un capriciu. Selecţia naturală „s-a văzut pusă în situaţia" de a păstra reproducţia primitivă — prin simplă sciziparitate, atît de caracteristică organismelor unicelulare — sau de a căuta drumuri noi. Sub raport strict genetic, bacteriile nu pot evalua dincolo de o anumită limită. Şi explicaţia este simplă. Ele au un singur cromozom (sînt deci haploide) constituit din cîteva mii de gene (3 000—4 000). Fiecare genă poate suferi o mutaţie (consecinţele sînt însă cu totul altele decît cele ale mutaţiilor care survin în organismele superioare — ele posedă două exemplare din fiecare genă). Fie mutaţia este nefavorabilă şi organismul moare, fie este favorabilă şi purtătorul se adaptează mai bine la mediu. S. Ohno (1976) sublinia că haploidia constituie o binefacere pentru specie, dar ea este o calamitate pentru individ. Afirmaţia îşi are limitele ei. Apariţia unor mutaţii utile duce, în timp, la o creştere a informaţiei genetice si, implicit, la o amplificare a organizaţiei structurilor. In timp ce numărul de gene s-a accentuat, rata de mutaţii n-a suferit nici o modificare. In asemenea împrejurări — spunea S. Ohno

51 **Czyba, J.C., Cosnier, J. în *Colr. Medi Lyonnais*, 1972, 48, 16, p. 1 706.**

— haploidia devine un pericol pentru o superbacterie. Un microorganism cu o informaţie genetică de zece ori mai bogată nu supravieţuieşte prea mult timp. In fiecare generaţie jumătate dintre organisme poartă o mutaţie şi volumul populaţiei rămîne constant. Evoluţia ajunge astfel într-un impas. Nu se poate opri la acest stadiu. Este „obligată" să-şi protejeze succesul. Nu are însă prea multe soluţii. Cea mai bună este dublarea sistemului genetic. Cu siguranţă a ajuns greu la această „concluzie". A avut nevoie de milioane sau sute de milioane de ani pentru a depăşi unul dintre cele mai coiyplexe obstacole pe care le-a întîlnit vreodată.

Diploidia este un mecanism de a ieşi din criză, dar ea singură nu este eficace, deoarece mutaţiile utile şi cele letale au aceeaşi şansă de a-şi manifesta efectele. Fiecare individ are şanse egale de a trăi sau de a muri. Evoluţia „a descoperit" *meioza* — o modalitate de a împărţi universul genetic în două jumătăţi haploide (celule germinale ma- ture-gameţi) — şi *fecundaţia.* In acest fel, orice mutaţie are o şansă din patru de a-şi exprima efectele, dacă părinţii sînt heterozigoţi. Mutaţiile avantajoase se răspîndesc rapid, iar cele nefavorabile, chiar dacă îşi manifestă acţiunea, nu periclitează supravieţuirea speciei. Meioza implică existenţa unei diferenţieri sexuale, a apariţiei sexelor, fiecare capabil să formeze gameţi deosebiţi. La organismele multicelulare, o parte dintre indivizi produc spermatozoizi, iar cealaltă parte ovule. Din unirea celor două celule rezultă zigotul.

NEVOIA DE SPECIALIZARE...

Fiecare sex are gonade unisexuate (cel puţin la marea majoritate a speciilor). Formarea lor este controlată genetic. Ce înseamnă însă genetic ? O singură genă, sau un complex de gene, situate pe cromozomi specializaţi. Nenumărate cercetări citogenetice, toate efectuate în secolul nostru", au scos în evidenţă pregnant că cele două sexe au cromozomi de sex particulare.

Femelele au doi cromozomi *X,* iar bărbaţii au un cromozom *X* şi unul Y. Organismele cu un singur X, precum şi cele cu doi X sau mai mulţi sînt femele, cu ovare normale sau anormale. Toţi embrionii cu un singur Y şi un X sau cu mai mulţi X se dezvoltă invariabil (există puţine excepţii) ca masculi. Rezultă deci că Y-ul este cromozomul masculinizant. Sau, cu alte cuvinte, că pe gonozomul Y se găsesc genele care asigură formarea gonadelor masculine. Cum ? întrebarea a rămas foarte mulţi ani fără răspuns.

Ne putem explica simplu diferenţierea gonadei dacă pornim de la două premise : că gonozomul Y asigură sinteza unui factor specific şi că celulele sînt capabile să recunoască acest factor. Pe membrana celulară trebuie identificat deci produsul gonozomului Y. Există indicaţii că el nu este nimic altceva decît celebrul H-Y (antigenul de histocompatibilitate Y). Acest antigen, cunoscut de mult, antrenează eliminarea grefelor de piele între masculii şi femelele din aceeaşi suşă. Antigenul este specific masculilor. Ohno (1976) crede că H-Y este produs de aceeaşi genă care controlează formarea testicululuí. In sprijinul

afirmaţiei sale aduce două dovezi : antigenii H-Y sînt prezenţi la numeroase specii ; antigenul este prezent şi la rarii bărbaţi XX.

Se presupune, pentru a explica naşterea acestor bărbaţi, că gena care controlează formarea testiculelor şi a antigenului a fost transferată pe un autozom. Ipoteza a fost confirmată recent. Cu ajutorul tehnicilor moderne s-a demonstrat că unii dintre bărbaţii XX au un mic fragment din cromozomul Y transferat pe un autozom.

Faptele încep să se simplifice. Să ne oprim încă o clipă asupra unor experienţe celebre.

Acum cîteva decenii, A. Jost a efectuat o serie de cercetări neobişnuite la animale, care demonstrau că sexul feminin este sexul neutru. Fenomenul este valabil şi la om. Orice embrion fără testicule se feminizează, indiferent de structura lui genetică. Iar orice embrion cu testicule funcţionale se masculinizează. Aşa s-a formulat ideea că bărbatul este o femeie transformată de către testosteron. Acesta este hormonul masculinizant şi este produs îndeosebi de testicule.

Testosteronul asigură diferenţierea aparatului sexual şi a particularităţilor psihice. O femeie prezintă trăsături psihice caracteristice, atîta vreme cît hipotalamusul ei n-a fost impregnat cu testosteron în cursul perioadei fetale. Un bărbat evoluează caracteristic, numai dacă hipotalamusul lui a trăit şocul androgenizant.

Testosteronul este o substanţă care nu poate acţiona direct asupra genelor. Este nevoie de o moleculă proteică capabilă să îndeplinească o dublă funcţie, să recunoască testosteronul şi un grup de gene specific. Această moleculă are rol de semnal. Numai ea poate „trezi" genele, mai exact, poate recunoaşte operatorul. Activarea lui declanşează activitatea genelor şi, implicit, sinteza proteinelor. Prima condiţie este deci ca testosteronul să intre în celulă (este vorba numai de celulele care^u capacitatea de a răspunde la androgeni), să se lege de proteina-recep- tor şi să formeze un complex receptor-testosteron, care acţionează direct asupra materialului genetic. Consecutiv, se formează aproximativ 30 de enzime sau proteine structurale. Organismul se masculinizează. Atîta vreme cît go- nadele funcţionează, genele acţionează practic neîntrerupt.

Şi femeia are testosteron, produs de glandele suprarenale, dar atinge valori mult mai mici decît cele ale bărbatului, insuficiente pentru a declanşa genele masculini- zante.

Faptele încep să se simplifice. Diferenţierea sexuală este controlată de genele masculinizante de pe Y. Ele induc formarea gonadelor, acestea produc testosteron. Masculinizarea nu este obligatorie. în celule trebuie să pătrundă o concentraţie suficientă de hormoni şi în citoplasmă să formeze complexul receptor-hormon. Orice tulburare a acestui lanţ de evenimente duce la intersexualitate.

Dar cine controlează sinteza proteinelor receptoare ? Cum putem descoperi numărul de gene sau gena care, în ultimă instanţă, hotărăşte în funcţie, evident, de cantitatea de testosteron prezentă, evoluţia embrionului spre un sex sau altul ?

Există în genetita umană o excepţie cu totul remarcabilă, sindromul testicululuı feminizant, o formă, nu foarte rară, de pseudohermafroditism masculin. El surprinde printr-o asociere bizară — fenotip feminin normal, organe genitale externe feminine, testicule funcţionale şi carkrtip *46, XY.* Embrionul cu Y trebuie, conform legilor sacre ale geneticii, să se masculinizeze normal. Or, nu se întîmplă aşa. S-au dezvoltat testicule cu structură normală, dar aici masculinizarea s-a oprit. Cu excepţia absenţei uterului şi a unei feminizări pubertare insuficiente, nimic nu trădează prezenţa unor gonade masculine. Orientarea psihică este feminină[52].

Sindromul nu este un atribut al omului. El a fost descoperit şi la animale îndepărtate filogenetic, ca şoarecele, cîinele, bovinele. în toate speciile apar aceleaşi anomalii, în toate, testicului inundă organismul cu testosteron şi totuşi embrionul se feminizează. Interesant, în toate speciile mutaţia se transmite legat de sex. Mama este purtătoare şi jumătate dintre „băieţi" sînt anormali. Este clar că sindromul este condiţionat de o singură mutaţie genică, şi ea a primit numele de *Tfm* (testicular feminization). Prin- tr-un mecanism oarecare mutaţia împiedică răspunsul celulelor ţintă, a celulelor sensibile la testosteron. Scade afinitatea receptorului pentru androgeni (testosteron şi dihidrotestosteron) şi odată cu aceasta numai o mică parte dintre receptori se asociază cu hormonul. Genele rămîn inactive. Sau asocierea are loc, dar nu mai are loc faza următoare, între complex şi cromozom. Efectul este acelaşi.

Diferenţierea sexuală, care părea la un moment dat rezultatul interacţiunii unui mare număr de gene, este de fapt produsul jocului cîtorva gene pe Y şi a unei singure gene de pe X.

SEX-RATIO

Teoretic vorbind, numărul zigoţilor XX ar trebui să fie egal cu cel a zigoţilor XY, deoarece numărul spermatozoizilor X este egal cu cel al spermatozoizilor Y. Ipoteza a fost acceptată ca atare pînă cînd s-au făcut primele studii asupra organelor genitale ale embrionilor eliminaţi spontan. Atunci s-a conturat ideea că *sex-ratio* (raportul între numărul de fete şi băieţi născuţi) scade paralel cu vîrsta produsului de concepţie. Ulterior s-a renunţat la această metodă, deoarece ea nu aducea nici o informaţie despre sexul embrionilor la care nu s-au format organele genitale externe sau la care aceste caractere nu se puteau studia. în locul ei s-a introdus o tehnică mai simplă şi mai concludentă, cromatina sexuală. Prezenţa formaţiei implică existenţa unui cariotip XX, iar absenţa ei a unuia XY. Chiar dacă erau posibile erori — un embrion cro- matin-pozitiv care era în realitate XXY — sex-ratio nu s-a

52 **Milcu, Şt. M., Maximilian, C., Ionescu, B., *Endocrinopatiile genetice,* Ed. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1968.**

modificat semnificativ. Rezultatele au creat oarecare confuzie, deoarece în cele mai multe serii predominau masculii (sex-ratio oscila între 119 şi 329). Considerate drept reale s-a conchis că, din raţiuni neclare, procentul zigoţilor XY este semnificativ mai mare decît al celor XX. în timpul vieţii intrauterine, ei ar fi însă eliminaţi preferenţial, aşa încît la naştere sex-ratia/ este de numai 106 : 100 (fig. 19).

Dar, ulterior s-a remarcat că multe dintre cercetările care au impus această concluzie sînt discutabile. în realitate, la începutul dezvoltării intrauterine predomină fetele.

Fig. 19. Determinarea cromozomială a sexului explică şi raportul între nou-născuţii băieţi* şi nou-născuţii fete.

Sex-ratio ar fi foarte mic, dar între a 8-a şi a 10-a săp- tămînă de sarcină creşte de 100 de ori. Se pare că, parţial cel puţin, aşa este. Cele mai recente cercetări au demonstrat că embrionii feminini se pierd mai des decît cei masculini, dar că este puţin probabil că excesul de embrioni feminini să fie mai m#re de 107 (110) : 100.

Oricum, în cea mai mare parte a lumii se nasc ceva mai mulţi băieţi decît fete : 106 : 100. Rareori- raportul creşte — 116 : 100 în Gambia şi, excepţional, scade — 90 : 100 în Monserrat (Franţa).

Nu ştim nimic despre factorii care influenţează sex- ratio. » S-au făcut numeroase cercetări, dar nici una n-a rezistat criticii. S-a susţinut, acum treizeci de ani, că băieţii se nasc mai des în timpul războiului sau în perioada imediat următoare, perioadă de mari carenţe alimentare. Dacă ar fi însă adevărat că deficienţele proteice modifică sex-ratio, atunci ar trebui răspuns la două întrebări :

— la ce nivel acţionează, asupra gârneţilor sau asupra embrionilor ? Asupra gârneţilor pare exclus. Ar putea acţiona asupra embrionilor, diminuînd sexul cel mai slab. Nu este imposibil, dar, dacă este aşa, atunci :

— de ce nu se schimbă raportul între sexe în ţările slab dezvoltate, în acele părţi ale lumii în care foametea este cronică ?

Gameți materni	Gameți paterni	
	x	y
x	1/4 xx	1/4 xy
x	1/4 xx	1/4 xy
Total	1/2 xx ♀	1/2 xy ♂

S-a presupus, de asemenea, că vîrsta părinţilor ar interveni şi ea printr-un mecanism necunoscut. Datele sînt însă contradictorii. Din unele cercetări a reieşit că taţii în vîrstă au mai multe şanse de a avea băieţi decît taţii tineri. Din alte cercetări se desprinde o concluzie contrară.

Mai reamintim cîteva ipoteze : băieţii s-ar naşte mai des în anumite luni ale anului (iunie, S.U.A.). Incidenţa băieţilor ar scădea după anumite dezastre : inundaţii sau după hepatita epidemică („Population Reports", 1975).

Indiferent de cauză, nu pot exista decît trei mecanisme :

1 — eliminarea preferenţială a fetelor. La început, conform aşteptărilor teoretice, raportul între sexe ar fi de 1 : 1. în cursul vieţii intrauterine, embrionii feminini s-ar pierde mai uşor decît cei masculini ;

2 — fecundarea preferenţială. Conform acestei ipoteze, nu toţi spermatozoizii au aceleaşi şanse de fecundare. Spermatozoizii Y ar avea calităţi superioare. Ei ar migra mai repede spre ovul, de pildă. Din păcate, nu există nici o dovadă în sprijinul ipotezei ;

3 — inegalitatea numerică a celor două tipuri de spermatozoizi. Teoretic, ipoteza este cu totul improbabilă. Nu există nici un argument care să explice apariţia unui număr mai mare de spermatozoizi Y.

Incertitudinile ar putea fi rezolvate experimental. Ellen Lane a pornit de la un fapt binecunoscut şi anume de la premisa că femeile cu anumite tulburări psihice nasc mai multe fete decît băieţi. Nu cumva deviaţia este produsă de o substanţă toxică care apare în organismul matern ? întrebarea era firească. Se poate însă la fel de bine ca modificarea să fie rezultatul stress-ului pe care îl suferă permanent produsul de concepţie. Pentru a verifica această presupunere, Lane a făcut o experienţă interesantă. A obligat 12 femele de şobolan să trăiască 4 ore pe zi, timp de 7 zile, în cuşti mici care restrîng considerabil posibilităţile de mişcare. O asemenea „viaţă" este puternic stres-santă şi produce foarte rapid ulcere. După expirarea celor 7 zile, femelele au fost lăsate să se încrucişeze. Au născut, în acord cu premisele, 38 de masculi şi 68 de femele, în timp ce în seria martor au apărut ceva mai mulţi masculi (72) decît femele (70). Deficitul marcat în masculi explică şi diferenţa de fertilitate dintre cele două serii. S-a desprins concluzia că embrionii masculi sînt îyai puţin rezistenţi în medii neadecvate.

Concluziile nu pot fi generalizate, dar ar aduce cîteva lămuriri asupra deviaţiilor raportului dintre sexe în condiţii de mediu nefavorabile.

Conchidem, aşadar, că nu ştim aproape nimic despre factorii care condiţionează raportul între sexe.

Am început însă să bănuim de ce.

In unele familii se nasc mai multe fete decît băieţi, iar în altele mai mulţi băieţi decît fete. Şi, mai ciudat, era că nu de puţine ori s-au raportat familii cu zece sau chiar mai mulţi copii, toţi de acelaşi sex.

S-au dat şi explicaţii. Excesul moderat de băieţi sau de fete poate fi consecinţa hazardului. Fireşte, întîmplarea singură explică uneori şi existenţa marilor familii care au numai băieţi sau numai fete. Dar nu întotdeauna. Prezenţa unei mutaţii letale, recesive, pe unul dintre cromozomii X, duce la eliminarea tuturor embrionilor masculini. Rezultatul : se vor naşte numai fete.

O consecinţă similară o va avea şi apariţia unei mutaţii letale pe Y. Cercetarea, prin fluorescenţă, a raportului dintre numărul spermatozoizilor X şi Y a relevat un aspect oarecum neaşteptat. 6% dintre bărbaţi au mai mulţi spermatozoizi X decît Y, iar un procent similar au mai mulţi Y. (W. L. Quinlivan şi H. Sullivan, 1974). Disproporţia poate fi extrem de mare. S-a întîlnit un bărbat- la care 84% dintre spermatozoizi erau X. El a avut numai fete. Nu se ştie de ce. Indiferent însă de mecanism, se înţelege că existenţa familiilor cu mai mulţi copii de acelaşi sex nu este' un fenomen întîmplător.

O CALE FIREASCĂ

F. Benendo, un ginecolog polonez, a reexaminat o idee extrem de veche, relaţia dintre ziua ovulaţiei şi cea a raportului sexual fecundant, şi a remarcat un fenomen interesant : existenţa unei relaţii între ziua în care a avut loc actul din care va rezulta copilul şi sexul copilului. Dacă actul s-a realizat cu cîteva zile înaintea ovulaţiei — a ex- pluzării ovulului din ovar —, a rezultat un număr majoritar de fete ; dacă actul a fost mai mult sau mai puţin sincron cu ovulaţia s-au născut îndeosebi băieţi. Benendo a avansat şi o explicaţie. După părerea lui, în determinarea sexului, pe lîngă natura cromozomului de sex din spermatozoid mai intervin şi factori locali : aciditatea mucusului vaginal şi a mucusului din colul utérin, precum şi dimensiunile spermatozoidului. In momentul eliminării celulelor germinale, ar începe o adevărată cursă contra timp. Din start pornesc „tare" spermatozoizii Y. Ajung în trompe, dar negăsind nici un ovul, degenerează. Dacă ovu- laţia este tardivă, vin din urmă, mai încet, spermatozoizii *X.* Vin însă oportun. Şi astfel s-ar naşte mai multe fete. S-au citat şi alte observaţii în sprijinul acestei metode. Cele ale lui B. Séguy (1975) care susţinea că prin realizarea actului fecundant în funcţie de ziua ovulaţiei, 88% dintre părinţi au avut copilul dorit.

Şi totuşi... cele mai multe cercetări consacrate acestei teme au demonstrat că nu există nici o relaţie între momentul fecundaţiei şi sexul copilului.

SEPARAREA SPERMATOZOIZILOR

Nu acesta este drumul. Singura modalitate de a avea descendenţi cu un anumit sex este separarea celor două feluri de spermatozoizi urmată de fecundare artificială.

In zootehnie s-a încercat de mult metoda. In cursul anilor s-au realizat numeroase metode de separare a spermatozoizilor. S-a folosit, de pildă, sedimentarea şi centrifugarea. Se pare că unul dintre primii care a utilizat sedimentarea a fost indianul B.C. Bhattacharya. El a verificat, într-un centru experimental de lîngă Cambridge, o observaţie făcută în ţara sa. Ţăranii credeau că sexul este condiţionat de momentul fecundaţiei. Pentru a naşte viţei (masculi), vacile erau fecundate seara. Sperma era recoltată dimineaţa şi lăsată să sedimenteze. Deoarece spermatozoizii Y ar fi mai puţin grei, ar

sedimenta ultimii. însă- mînţarea se face cu fracţiunea cea mai uşoară. Experienţele au eşuat, dar ideea a rămas.

S-a pornit, în continuare, de la faptul că spermatozoizii *X* conţin cu 3—4% mai mult material genetic decît spermatozoizii Y şi, de aceea, ar avea o gravitate specifică sau/ şi un volum mai mare. Ei ar putea fi separaţi prin sedimentare — cum fac şi ţăranii indieni — sau prin centrifugare. Rezultatele au fost contradictorii.

/

*

în 1933, Koltzoff şi Schröder au crezut că spermatozoizii *X* şi Y au încărcături electrice deosebite. Pornind de la această ipoteză, Schröder a încercat să separe gârneţii masculini prin electroforeză. Primele rezultate, aparent concludente, au fost publicate două decenii mai tîrziu de M. J. Gordon. El a fecundat iepuroaice cu spermatozoizii migraţi spre polul pozitiv. S-au născut mult mai mulţi masculi decît era de aşteptat. Femelele fecundate cu spermatozoizi migraţi spre celălalt pol au născut îndeosebi pui feminini. De atunci s-au făcut nenumărate alte încercări şi rezultatele sînt discordante. S-ar putea totuşi ca, prin ameliorarea tehnicii, să se obţină constant rezultate satisfăcătoare. Este greu de spus acum dacă ea va

permite o separare certă a spermatozoizilor.

*

Kaiser şi colegii lui (1973) au avut alt punct de plecare. Ei ştiau că mobilitatea spermatozoizilor este diferită — spermatozoizii Y sînt mai rapizi decît spermatozoizii *X.* N-ar putea constitui viteza de mişcare un criteriu ? Teoretic, premisa este corectă, dar ei n-au găsit o „pistă adecvată de corfcurs". Ea a fost descoperită, aproape simultan, de R. J. Ecricsson (1973). El a plasat o soluţie de spermă pe o coloană de albumină de ser bovin. Folosind soluţii din ce în ce mai concentrate, echipa lui R> J. Ecris- son (C. M. Longevin, M. Nishino) obţine în ultima soluţie o mare concentrare de spermatozoizi Y (85 %), fapt demonstrat de prezenţa corpusculului *F.* Şi mai importantă a fost observaţia că toţi spermatozoizii erau normali. Formele anormale, prezente obişnuit la toţi indivizii, au dispărut pe parcurs. Ericsson a fost atît de entuziasmat de rezultate, încît a şi înfiinţat o Societate de gametrie în California care, după definitivarea metodei, va furniza zo- otehnicienilor spermatozoizii doriţi.

Se pare însă că Ericsson s-a cam grăbit. Cercetările de control făcute în alte colţuri ale lumii au fost mai puţin concludente.

Lista metodelor utilizate în zootehnie este în continuă creştere. In Anglia s-au testat mai multe metode imunolo- gice. S-a preparat un ser *anti-Y* şi el a fost administrat femelelor de şoareci şi iepure. Intr-una dintre cercetări s-a văzut că numărul puilor masculini a scăzut de la 53% în seria de control la 45,4%. Cu toate acestea, rezultatul nu pare o consecinţă a imunizării, ci a

întîmplării. S-a spus, de pildă, că imunizarea este inutilă, deoarece anticorpii formaţi nu pot acţiona asupra spermatozoizilor din tractul genital.

Seria tentativelor este evident mult mai mare. Ne vom opri asupra cîtorva dintre ele, importante prin implicaţiile lor etice.

R. G. Edward şi R. L. Gardner (1967), doi geneticieni englezi, au reuşit încă de acum un deceniu să facă o selecţie a embrionilor de iepure. Curînd după fertilizare, ei au extras oul, au luat cîteva celule şi au studiat cromatina sexuală. îndepărtarea celulelor n-a afectat structura oului. Reimplantat în uterul mamei, el şi-a continuat evoluţia. Metoda este eficientă, dar extrem de dificilă. De aceea ea nu va intra în practică.

Tot în domeniul zootehnic, Edward a propus o altă soluţie relativ simplă. El propune fecundarea în eprubetă a unui număr oarecare de ovule. După cîtva timp se determină sexul şi se alege embrionul cu sexul dorit. El este transferat apoi în uterul animalului.

Taylor, pe care l-am mai citat, menţiona o metodă utilizată de F. Neumann şi M. Krämer, care a făcut multă vîlvă în lumea embriologilor. Cei doi experimentatori au injectat femelelor însărcinate de şobolan o substanţă cu acţiune antiandrogenă — acetat de ciproteron. Injectarea s-a făcut în perioada de formare a organelor genitale externe. In absenţa hormonilor androgeni, organele genitale se feminizează. După naştere, ei au fost supuşi unei intervenţii chirurgicale, în cursul căreia testiculele au fost înlocuite cu ovare. Neaşteptat, ovarele au funcţionat, iar femelele adulte se comportau ca femele normale. Mai mult, erau recunoscute ca atare de masculi.

Fenomenul era un caracter de excepţie. Foarte probabil este mult prea complicat pentru a deveni o metodă de rutină pentru zootehnicieni şi amelioratori.

După cum se vede, nu se poate predetermina încă sexul. La om se poate însă stabili sexul, cu un mare coeficient de probabilitate sau cu certitudine, în funcţie de tehnica folosită. Metoda este simplă. Se studiază cromatina sexuală în vilozităţile coriale din colul uterin. Öacă formaţiunea caracteristică femeilor este prezentă, embrionul este feminin *(XX).* Dacă formaţiunea este absentă, embrionul este masculin *(XY).* Fireşte, există şi excepţii — băieţii cromatin-pozitivi şi fetele cromatin-negative, dar numărul lor este neglijabil. Pentru siguranţă este bine să se studieze şi corpusculul *F.* Celulele fetale trec însă şi în circulaţia maternă. De aceea, într-un procent mic din celulele materne va exista, dacă embrionul are un cromozom Y şi un corpuscul fluorescent. Nu este simplu şi de aceea metoda n-a pătruns încă printre tehnicile de rutină ale geneticii umane.

Sexul poate fi stabilit cu certitudine în celulele din lichidul amniotic.

In genetica umană, determinarea prenatală , a sexului ar putea crea situaţii neprevăzute, cu consecinţe demografice majore. Tema a fost discutată, din multiple unghiuri, de un mare număr de experţi în genetica medicală din

S.U.A. Cei mai mulţi dintre specialişti au fost de părere că metoda nu trebuie folosită decît în circumstanţe excepţionale (R. Veylon, 1976).

[1] URMĂRI

Fără nici o îndoială, mai devreme sau mai tîrziu, predeterminarea sexului va deveni una dintre realităţile banale ale biologiei. Din nou genetica umană va fi confruntată qu aceeaşi întrebare : o vom folosi sau nu ? în zootehnie răspunsul este clar : da, şi va avea urmări economice favorabile. Zootehnicienii vor stabili, în fiecare caz în parte, procentul de masculi şi de femele de care au nevoie.

Situaţia este mult mai complicată în biologia umană. Pentru a înţelege consecinţele demografice ale predeterminării sexului, sociologii din mai multe ţări au studiat preferinţele părinţilor. Rezultatele au fost, parţial, cele bănuite. In S.U.A., în R.P. Ungară, în Malaezia şi în Coreea de Sud, mamele preferă băieţii. Dar în timp ce în S.U.A. 49% dintre mame vor băieţi, 32% vor fete şi 19% un număr egal de băieţi şi de fete, în Coreea de sud 95% dintre mame preferă băieţi, 1% vor fete şi 4% băieţi şi fete, iar în Malaezia 68% dintre mame preferă băieţi (Coombs, 1977) K

Nu se ştie însă dacă toţi părinţii vor fi de acord să-şi aleagă sexul viitorilor lor copii. De curînd, sociologii din S.U.A. au întrebat 5 981 de femei : „Credeţi că aţi fi capabile să alegeţi sexul copiilor dumneavoastră ?" Iată răspunsurile : nu — 46,7% ; da — 38,8% ; nu au nici o părere — 14,5%.

Datele prezentate reflectă punctul de vedere actual al mamelor şi foarte probabil şi al taţilor. Nu ştim cum va evolua în deceniul următor. Oricum, predeterminarea sexului poate antrena un dezechilibru între numărul de femei şi cel de bărbaţi. în ipoteza în care disproporţia ar fi foarte mare, ar fi pusă în joc chiar supravieţuirea speciei. Fireşte, nu se va ajunge acolo, deoarece predeterminarea sexului nu va intra, cel puţin în viitorul previzibil, în biologia umană.

CAPITOLUL 4

CONTROLUL OULUI

FECUNDAŢIA

Poate că cel mai important moment din viaţa biologică a individului are loc în momentul unirii unui spermatozoid cu un ovul, moment în care se hotărăşte destinul genetic al produsului de concepţie.

Fecundaţia înseamnă fuzionarea a doi gameţi de sex opus — un ovul şi un spermatozoid. Din unirea lor rezultă un zigot, o celulă care,» spre deosebire de gameţi, are 46 de cromozomi. De acum încolo toate celulele organismului, cu excepţia celulelor germinale mature, au 46 de cromozomi (la om), cu aproximativ 36 000 de gene, număr uriaş care asigură realizarea unui organism atît de complex, "cum este omul. Fiecare gamet este o celulă cu rol bine definit, formată în urma unui proces complicat şi, aproape întotdeauna — surprinzător de exact — în organe specializate.

Testiculele sînt organe cu structură şi funcţie dublă. Ele sînt formate din tuburi seminiferi şi celule intersti- ţiale. Tuburile produc spermatozoizi. Celulele interstiţiale secretă hormoni androgeni, hormoni care masculinizează produsul de concepţie. Formarea spermatozoizilor durează două luni. în această perioadă, dintr-o celulă „primitivă", diploidă — prin spermatogonie — se vor forma spermatozoizi. Odată definită, celula se concentrează în lumenul tuburilor şi de aici în epididim. Producţia de spermatozoizi începe la pubertate şi poate dura toată viaţa. Dacă prima etapă este relativ uşor de stabilit, a doua are un caracter atît de individual, încît nu poate fi stabilită prin nici un criteriu.

La femeie, gametogeneza începe mult mai devreme decît la bărbat, în ultimele săptămîni ale vieţii intrauterine. Atunci, în ovar există aproximativ un milion de ovocite, celule rezultate din diviziunea ovogoniilor. în acest stadiu se opresc pînă la pubertate cînd, sub acţiunea unor hormoni specifici, secretaţi de hipofiză, se reia diviziunea celulară şi, la fiecare ciclu, se elimină un ovul. Se pare că eliminarea ovulelor nu se face cu totul la întîmplare. Ar exista o ordine determinată genetic. Fiecare ovocit matur înconjurat de un sac — folicul — ajunge la suprafaţa ovarului. în momentul ovulaţiei, sacul se rupe şi ovulul este prins de pavilionul trompei, unde se decide soarta lui : sau va fi fecundat, deoarece pavilionul este intens populat de spermatozoizi, sau va degenera.

Din numărul masiv de spermatozoizi unul singur pătrunde în ovul — marele cîştigător — care aduce cu el jumătate din patrimoniul genetic al viitorului individ. în ou nu pătrunde decît capul spermatozoidului. Coada se desprinde şi se resoarbe. Fecundaţia declanşează cea de-a doua diviziune meiotică. Oul se divide în două părţi inegale, una care va participa la formarea embrionului şi una mai mică, care va fi expulzată. în ovulul fecundat, cromozomii oului şi ai spermatozoidului rămîn independenţi. Ei se vor divide, iniţial, separat. Dar imediat după aceea vor fuziona. Şi marele joc a început. Zigotul îşi continuă diviziunea şi în acelaşi timp coboară de-a lungul trompei spre uter,, unde se fixează.

După nouă luni, lumea va trăi un nou eveniment emoţionant : naşterea unui nou copil şi, sub raport strict genetic, specia noastră va deveni mai bogată.

Pînă foarte recent embrionul era un „mister". Doar de cîteva decenii am reuşit să-i urmărim evoluţia, să înţelegem drumul pe care îl parcurge zigotul pînă la stadiul final. Sigur, multe detalii ne scapă. Ştim, de pildă, foarte puţin despre procesele care controlează ontogeneza. Dincolo de incertitudini, avem numeroase posibilităţi de a controla destinul produsului de concepţie şi, în mod deosebit, concepţia însăşi.

LUNI HORMONI...

VINERI INSAMÎNŢARE ARTIFICIALA

înseminarea artificială la animale, ve&ie de trei decenii* a antrenat o ameliorare substanţială a şeptelului. Şi, ca o consecinţă firească, în multe ţări

metoda se utilizează pe scară largă. Ea nu putea fi însă generalizată, deoarece era imposibil să se controleze întotdeauna ciclul sexual al animalelor. Această dificultate a fost depăşită. S-a realizat o metodă extrem de simplă de sincronizare a ciclurilor întregii turme de animale şi o dată cu aceasta s-a programat şi ziua naşterilor. Avantajelor genetice li se adaugă importante beneficii economice.

Dar iată tehnica. Dacă se administrează substanţe de tip progestativ animalelor, ciclurile sexuale se opresc. Este suficient să se elimine sursa hormonală şi ciclurile reapar. Metoda prezintă însă şi un inconvenient — reduce fertilitatea cu 15—20%. Dezavantajul a fost însă eliminat, datorită descoperirii unor substanţe care acţionează direct asupra ovarului, la începutul ciclului. Prin combinarea acestor substanţe se sincronizează ciclul animalelor fără scăderea fertilităţii. Şi astfel a început planificarea zilei de naştere a mieilor — luni se introduce progesteronul, 10 zile mai tîrziu este eliminat (implantul), iar două zile după aceea are loc însămînţarea artificială. După exact 5 luni, 90% dintre oi nasç.

OUL DE BROASCA PRODUCE HEMOGLOBINA DE IEPURE

Este üluitor cît de similară este structura genetică a tuturor fiinţelor. Ceea ce le deosebeşte este numărul de gene şi, evident, succesiunea lor, în speciile apropiate filo- genetic. Restul aparatului genetic, tot ceea ce contribuie la sinteza proteinelor, pare să aibă aceeaşi compoziţie şi să funcţioneze după aceleaşi legi. Descoperirea acestei unităţi de structură constituie unul dintre acele mari evenimente ştiinţifice care lasă urme adinei în gîndirea biologică şi, mai mult, care deschide noi perspective controlului eredităţii.

Gurdon anunţase că genele pot fi reactivate. El nu ştia, probabil, atunci, cînd a efectuat primele transplante de nucleu, că experienţele lui vor fi punctul de plecare al unora dintre cele mai interesante cercetări ale acestui deceniu.

Ce se întîmplă, s-a întrebat Ch. Lane (1971), dacă se injectează *ARN*-mesager specific, extras din celulele unei specii în celulele altei specii ? Vor începe ele să sintetizeze o substanţă nouă, conform mesajului adus de *ARN* ? Da,

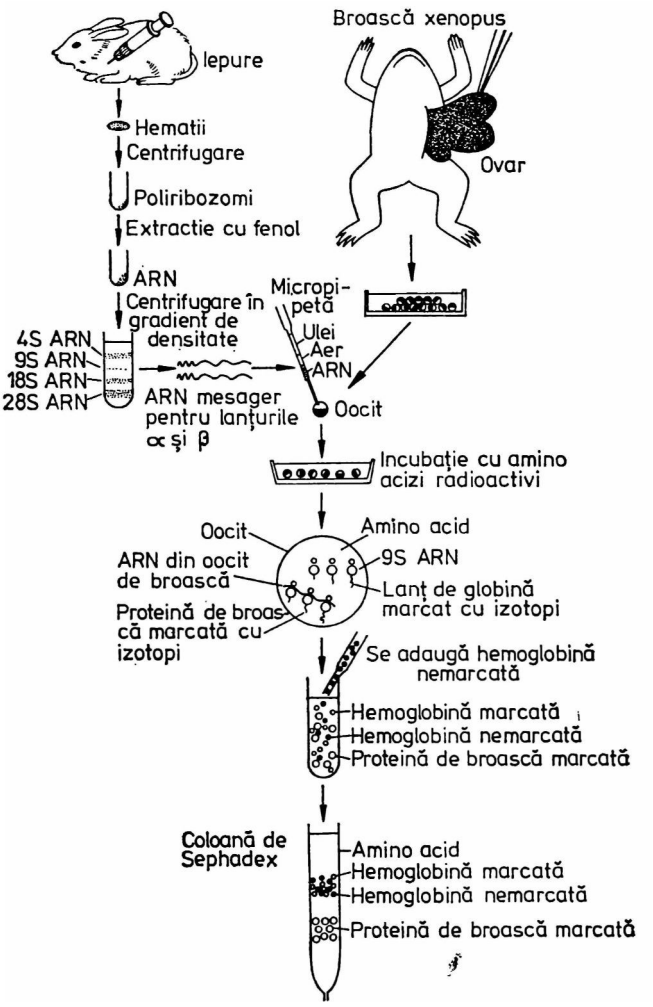


Fig. 20. Oocitul de broască este capabil să sintetizeze hemoglobină de iepure, dacă are ARNm specific, (după Lane, 1976).

indiferent dacă noul *ARN* asigură sinteza hemoglobinei sau a veninului de albină şi dacă gazda este şoarecele sau iepurele.

Lane şi colegii lui au folosit drept gazdă ovulele sau oocitele (precursorii ovulelor) broaştei sud-africane *Xeno- pus laevis,* despre care am mai amintit. Alegerea n-a fost întîmplătoare. Ovulele sînt enorme, au un diametru care depăşeşte 1 mm, sînt uşor de obţinut şi rezistă injectării unei cantităţi de lichid egală cu 5% din volumul ei. în aceste celule au introdus *ARN*-ul mesager al globinei — componentul proteic al hemoglobinei. AJ?N-ul a fost extras din celule roşii ale iepurelui. Şi ovulul a început să producă hemoglobină (fig. 20). A apărut prima întrebare. „Maşinăria" ovulului a produs hemoglobină de iepure sau a pus în funcţiune, mult mai devreme, genele care asigură sinteza propriei sale hemoglobine ? Răspunsul a fost clar. Hemoglobina aparţinea iepurelui. Experienţele au fost reluate cu *ARN* extras din hematiile curcanului şi ale şoarecelui. Ovulul a sintetizat hemoglobină de curcan şi de şoarece. Este cert „maşinăria ovulului poate asigura translaţia informaţiei biologice conţinută în *ARN*-ul mesager al unor celule înalt specializate ca hematiile de.'iepure, curcan sau şoarece" (Ch. Lane, 1976). S-a conchis apoi că cel puţin o parte din aparatul de translaţie al ovulului nu are specificitate de celulă.

Cercetările au continuat. Lane a vrut să vadă dacă oocitele broaştei sînt capabile să acţioneze după ordinele unui *ARN* extras dintr-o specie aparţinînd unui filum diferit. S-au purificat ARN-ul care asigură sinteza melitinei, a toxinei secretată de albine. De fapt, albinele produc iniţial promelitina, un polipeptid de 34 de aminoacizi din care rezultă, prin clivaj, melitina. Apariţia toxinei în ovocit ar fi demonstrat, dincolo de orice îndoială, că celulele pot produce orice substanţă, dacă au informaţia adecvată. Şi aşa s-a întîmplat. Din ovocit s-a izolat o substanţă a cărei succesiune de aminoacizi era identică cu cea a promeliti- nei. Era firesc să fie aşa, deoarece ovocitul nu are enzimă care clivează promelitina (fig. 21).

Numeroase alte cercetări au ajuns la concluzia că ooci- tul asigură translaţia oricărui *ARN*-mesager, cu condiţia să aparţină unui organism eucariot (al cărui nucleu este înconjurat de o membrană). Nu numai oocitul, ci, după cum

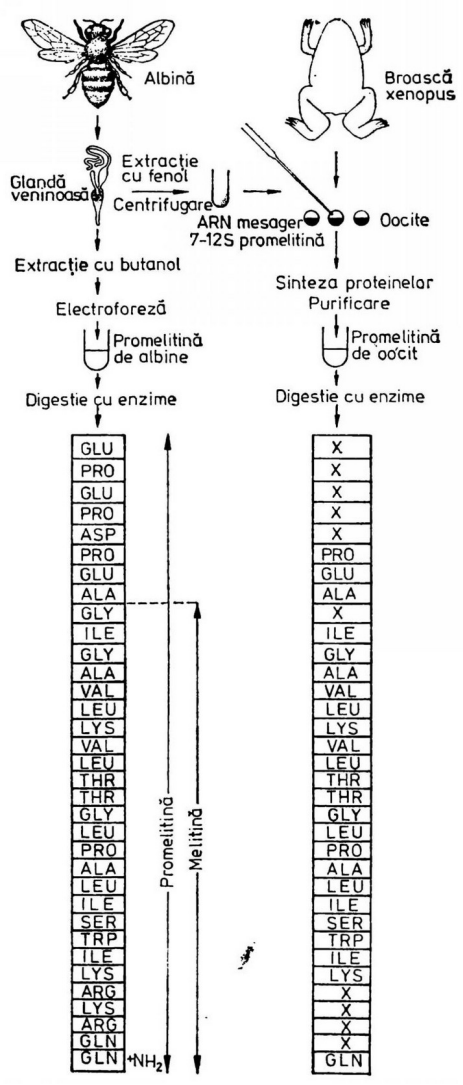

Albină
Broască xenopus
Glandă veninoasă
Extracţie cu fenol
Centrifugare
ARN mesager 7-12S promelitină
Oocite
Extracţie cu butanol
Sinteza proteinelor
Purificare
Electroforeză
Promelitină de albine
Promelitină de oocit
Digestie cu enzime
Digestie cu enzime
GLU PRO GLU PRO ASP PRO GLU ALA GLY ILE GLY ALA VAL LEU LYS VAL LEU THR THR GLY LEU PRO ALA LEU ILE SER TRP ILE LYS ARG LYS ARG GLN GLN
X X X X X PRO GLU ALA X ILE GLY ALA VAL LEU LYS VAL LEU THR THR GLY LEU PRO ALA LEU ILE SER TRP ILE LYS X X X X GLN
Promelitină
Melitină
+NH2

Fig. 21. Oocitul de broască produce promelitină în prezenţa ARNm specific (după Lane, 1976).

se pare, toate celulele sau multe dintre ele au aceeaşi capacitate.

Şi mai surprinzătoare a fost observaţia următoare. In oocitele broaştei s-a introdus *ARN*-mesager pentru glo- bină, extras din hematiile iepurelui sau şoarecelui. Oul a fost fecundat şi din el s^a dezvoltat un mormoloc. în muşchii animalului s-a studiat prezenţa hemoglobinei de iepure şi şoarece. Infirmîndu-se toate aşteptările, mormolocul păstrează capacitatea de a produce hemoglobina străină. Nu există încă nici o explicaţie a acestui fenomen.

Metoda lui Lane va fi larg utilizată în genetică pentru descifrarea unora dintre aspectele încă neclare ale sintezei proteinelor. Concluziile vor constitui un nou argument în sprijinul ideii că selecţia naturală a experimentat pînă în momentul în care a găsit o soluţie eficientă. Atunci a „îngheţat-o", şi soluţia a devenit o proprietate a tuturor organismelor. Va oferi ea şi inedite .posibilităţi pentru controlul embrionului ? Teoretic, în orice ou se va putea injecta orice *ARN*-mesager şi oul va produce substanţe pe care în mod normal nu le sintetizează sau care apar mai tîrziu în cursul evoluţiei individuale. In acest fel se vor modifica fundamental caracteristicile viitorului organism. Probabil că zootehnicienii şi agronomii de mîine vor obţine organisme necunoscute. Dar s-ar putea la fel de bine ca pe aceeaşi cale să se corecteze defectele genetice. De pildă, de ce nu s-ar încerca injectarea *ARN*-ului mesager pentru hemoglobină în embrionii, sau eventual mai tîrziu la copiii,, cu o hemoglobină anormală ? S-ar putea ca *ARN*-ul să fie folosit şi pentru ameliorarea funcţiilor psihice. De asemenea, introducerea aceleiaşi substanţe în bacterii ar putea transforma microorganismele în uzine de enzime, hormoni. Ceea ce realizează ingineria genetică pe o cale complicată, poate fi considerabil simplificat, dacă, bineînţeles,, se pune la punct o metodă pentru sinteza industrială a *ARN*-ului mesager.

ŞORECn ALOFENICI

Oare evoluţia individuală, morfologică şi biochimică^ aşa cum există, este singura posibilă ? Nu cumva rămîn căi pe care evoluţia nu le-a explorat niciodată, dar care ar putea fi la fel de fecunde, dacă nu cumva mai fecunde^ pentru controlul ontogenezei ? A. Tarkowski şi Beatrice Mintz, independent, au mers pe un drum cu totul nou. Ei au luat două ouă fecundate, în primele stadii de diviziune, de la doi şoareci diferiţi şi, după ce le-au pus în mediu de cultură, au adăugat o enzimă — pronaza — care a distrus membranele înconjurătoare. Atunci s-a întîmplat un fapt deosebit — celulele embrionare s-au separat şi s-au apropiat unele de altele pentru a constitui o nouă formaţie embrionară. Bineînţeles, ea avea un număr dublu de celule şi, implicit, un volum de două ori mai mare decît al embrionilor de aceeaşi vlrstă. Nimeni nu ştia şi nu ştie de ce celulele fug unele de altele şi ce forţe le unifică. Uimirea creştea. Embrionul a fost transferat în uterul unei mame adoptive pregătită hormonal în prealabil. în noul mediu s-a petrecut un nou fenomen cu totul aparte. Embrionul îşi reduce dimensiunile la cele ale unui embrion normal. Se pare că diminuarea implică un dublu mecanism, reducerea volumului celulelor, pe de o parte, şi eliminarea

unor celule, pe de alta. De ce şi care celule, nu se ştie. Embrionul îşi continuă evoluţia normală şi se nasc pui cu totul neobişnuiţi. Deoarece au 4 părinţi, ei sînt un amalgam de celule, ţesuturi şi organe genetic diverse. Sînt adevărate himere animale. Prezintă un amestec de caractere. Dacă părinţii au avut blana de culori deosebite, puii vor avea blana formată dintr-o alternanţă de 34 de benzi, albe şi negre, care se succed regulat din vîrful botului pînă la capătul cozii. Ei par nişte mici zebre (fig. 22). Cele mai ciudate particularităţi le au organele genitale şi gonadele. Ele pot fi masculine, feminine sau intersexuate. Este uşor de înţeles de ce. Dacă cei doi embrioni sînt masculini, gonadele vor fi şi ele masculine şi tractul genital se va diferen-

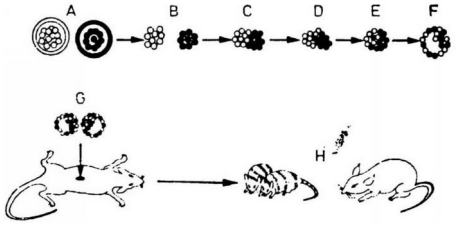


Fig. 22. Şoareci alofenici. (după Şandor, 1974).

ţia ca atare. La fel se va întîmplă şi în cazul în care cei doi embrioni sînt feminini. Fuzionează însă şi embrioni de sexe diferite. Gonadele lor sînt hermafrodite, iar tractul genital anormal. Teoretic, dacă s-ar studia o serie mare, frecvenţa celor trei tipuri ar fi V4» V4 Şi ^{2}A- Cu toate acestea, puii hermafroditi sînt mai rari decît se aştepta. Se presupune că fenomenul s-ar datora unei eliminări preferenţiale a celulelor feminine din gonadă.

Şoarecii *alofenici* sau *tetraparentali* sînt una dintre temele favorite de cercetare ale embriologilor. Ei încearcă însă să obţină o diversitate cît mai mare de pui şi încearcă să înţeleagă cum se formează. Dacă cercetările se vor opri în acest stadiu, biologia teoretică va cîştiga enorm şi totuşi puţin. De ce n-am încerca să obţinem însă hibrizi din specii diferite — plante şi animale pe care istoria vieţii nu le-a cunoscut niciodată ? N-ar fi prima dată cînd s-ar încrucişa exemplare din specii apropiate, dar ar fi prima dată cînd s-ar încrucişa plante şi animale din specii îndepărtate, fiecare cu particularităţi economice valoroase. Biologia va cunoaşte noi specii ciudate.

ŞOARECII TETRAPLOIZI

Animalele sînt diploide, au două seturi cromozomiale, unul matern şi unul patern şi orice variaţie numerică în plus sau în minus are deseori consecinţe dezastruoase. De aceea, probabil, embriologii au ezitat foarte mult timp să creeze animale tetraploide. Tetraploidia este binecunoscută la plante şi sub raport evolutiv nu este o noutate. Dar de ce animale tetraploide ? Pentru că ele ar prezenta, ipotetic, numeroase avantaje. Avînd 4 gene pe un locus dat, ar fi mai puternice, mai rezistente. Puţini credeau într-o asemenea presupunere. Dacă evoluţia a „preferat" organismele diploide, atunci ea constituie, cel puţin în lumea animalelor, cea mai bună soluţie. Animalele tetraploide n-ar prezenta nici un interes practic. Concluzia era pripită. Chiar dacă am reuşi să înţelegem

mai bine dozajul genic, diferenţierea sexuală sau mecanismul meiozei şi-ar fi suficient. Plecînd de la aceste premise, aparent modeste, M. H. L. Snow a încercat să obţină şoareci tetraploizi. Şi a reuşit, cu ajutorul unei metode neobişnuite. Embrionul de şoarece în stadiul de două celule a fost cultivat într-un mediu care conţinea o substanţă capabilă să împiedice diviziunea celulară, fără să influenţeze diviziunea nucleului. Transferat într-un mediu obişnuit, embrionul îşi reia diviziunea. Dar... celulele sînt tetraploide şi rămîn ca atare. Din motive necunoscute, nici o celulă nu se reîntoarce la diploidie. Experienţa nu sna terminat. Embrionii sînt transferaţi în uterul unor femele şi o parte îşi continuă drumul. Se nasc pui normali, cu o singură particularitate, sînt ceva mai mari decît puii de şoarece obişnuiţi. Una dintre legile evoluţiei a fost sfărîmată. Curînd vor putea fi realizate animale tetraploide în toate laboratoarele de genetică !

TRANSFERUL... NUCLEULUI

Transplantul de nucleu nu este deosebit de dificil de realizat. Dar, dacă se poate transplanta nucleul, nu s-ar putea transforma doar un număr oarecare de cromozomi ? Realizarea acestui deziderat ar avea consecinţe aproape inimaginabile. Am putea pur şi simplu să ne substituim evoluţiei ; am obţine specii hibride de plante şi animale cu calităţi necunoscute acum ; am putea transforma parţial organismele, eliminînd caractere neavantajoase — din punctul nostru de vedere — şi asigurîndu-le particularităţi pe care speciile nu le-au experimentat niciodată. Sigur, înainte de a trece hotarul care desparte dorinţa de experiment, va trebui să ştim cîte gene, ce funcţie au şi unde sînt localizate în cromozomi.

Să ne întoarcem însă la transferul de cromozomi. Această operaţie s-a realizat de cîţiva ani în laborator. Şi iată experienţa care a marcat începutul unui nou capitol în biologie. *Amlystoma tigrinum* — o salamandră — nu se încrucişează cu *axolotul mexican.* Un genetician a avut ambiţia să obţină hibrizi, pornind de la axoloţii normali şi de la femele-albinos de salamandră, care se găsesc şi în natură. In mod natural, o asemenea încrucişare este imposibilă, cu totul imposibilă. Humphrey, geneticianul despre care vorbeam, a indus hormonal o^ulaţia la femelele albinos şi apoi ovulele au fost fecundate artificial cu spermatozoizi de axelot. S-au format numai cîteva ouă, care au început să se dividă, dar embrionii cu anomalii multiple au murit. Humphrey încercase să violeze una dintre legile fundamentale ale vieţii şi, firește eşuase !

Trebuia căutat alt drum, un drum care nu intrase niciodată în vederile naturii. Humphrey 1-a găsit. A mers pe calea cunoscută. Dar, în momentul în care embrionii hibrizi erau suficient de dezvoltaţi i-a sacrificat şi a scos numai celulele din care urmau să se diferenţieze gonadele şi le-a transplantat într-un axelot care suferise aceeaşi operaţie. Cu alte cuvinte, Humphrey a transferat numai viitoarele gonade ale unui embrion sortit eliminării. Rezultatul a fost cel sperat. S-au format axoloţi normali, cu gonade străine — gonadele hibridului

salamandro-axolot.. Bineînţeles, gârneţii erau de tip hibrid. Eforturile au continuat. Prin numeroase încrucişări succesive cu axoloţi şi prin selecţionări ale caracterelor albinos, a obţinut, în cele din urmă, o linie axolot, care era homozigotă pentru genele albinos, gene care iniţial aparţineau altei specii.

Putem presupune, deci, că la începutul mileniului următor, prin transplantări selective de nucleu şi prin transplant de gonade vom putea obţine specii cu totul neobişnuite. Cum va arăta, de pildă, ca să intrăm în domeniul literaturii ştiinţifico-fantastice, un cimpanzeu cu cîţiva cromozomi de gorilă ? Nu ştim dacă un asemenea experiment va avea loc în viitorul apropiat sau în viitorul îndepărtat, dar el demonstrează că evoluţia va putea fi dirijată d,e om.

TRANSFERUL OULUI

La sfîrşitul secolului al XIX-lea şi la începutul veacului nostru, W. Heape, de la Universitatea Cambridge, a avut ideea de a transfera ouă fecundate de la un animal la altul. Modelele experimentale au fost iepurii. El a transplantat ouă de la o iepuroaică din rasa *Angora* unei iepu- roaice din rasa *Marele belgian.* Şi animalul receptor a născut pui din rasa *Angora.* După cîţiva ani de experienţe, fructuoase se pare, el şi-a abandonat, fără nici o explicaţie, cercetările. A urmat o lungă perioadă de linişte. De-a- bia la începutul deceniului al treilea studiile au fost reluate ca un răspuns la numeroasele solicitări ale zootehniei. Transferul de embrioni a devenit o tehnică curentă douăzeci de ani mai tîrziu. Mai întîi, au fost folosite numai la micile mamifere. Apoi, în jocul experimentărilor au intrat oile, vacile, porcii.

Un ovul fecundat „in vivo" este transferat în uterul unei mame adoptive. Sau se recoltează un ovul, este fecundat „in vitro" şi apoi transplantat. Realitatea este mult mai complicată. Transferul de embrioni a fost generat, printre altele, de dorinţa zoo tehnicienilor de a obţine din- tr-un cuplu cu mare valoare economică, într-un scurt răstimp, cîţi mai mulţi descendenţi. Şi, o dată cu aceasta, s-a conturat prima mare dificultate. Mamiferele mici elimină, la fiecare ovulaţie, mai multe ovule. Mamiferele mari s-au specializat şi produc, periodic, un singur ovul, foarte rar doi, deşi rezervele de ovogonii sînt imense. Trebuia găsit un mijloc de a induce superovulaţia, adică eliberarea simultană a unui număr mare de ovule. El a fost găsit. Este vorba de hormonii hipofizari care controlează gonadele — se şi numesc gonadotrofine, uşor de obţinut din serul iepelor gravide. Cu ajutorul lor, aceeaşi vacă produce simultan cîteva zeci de ovule.

Recoltarea cerea iniţial sacrificarea animalului. Ulterior, s-a descoperit o tehnică simplă care cruţă animalul. La patru sau cinci zile după începutul oestrusului se face o mică incizie abdominală, prin care se introduce o sondă fină spre extremitatea ovariană a trompei. Pe calea vagi- nală se introduce, sub presiune, o soluţie care împinge ouăle spre extremitatea ei liberă. Aici sînt culese şi imediat după aceea transferate în cavitatea uterină a unui animal receptor. Fireşte, noua gazdă a fost perfect sincronizată cu donorul. Numai

dacă oestrusul a survenit în aceeaşi zi la ambele animale, oul îşi poate continua evoluţia.

Mai există o tehnică, ceva mai complexă, care a dat însă rezultate deosebit de bune. După administrarea gonado- trofinelor, se introduce în cavitatea abdominală a vacii un sistem optic prevăzut cu un mic bisturiu cu ajutorul căruia se poate culege foliculul de pe suprafaţa ovarului. Sacul folicular este spart şi ovocitul liber este transferat într-o soluţie nutritivă, unde îşi termină prima diviziune meio- tică. Fecundaţia are loc „in vitro". Realizarea acestei etape a fost o performanţă. A trebuit să se recreeze un mediu propriu fecundării. Se ştia de mult că Spermatozoizii nu sînt capabili să fecundeze decît în căile genitale ale femelei. Nu se ştia şi nici nu se ştie foarte bine de ce. Cert este că, dacă în mediul de cultură se adaugă lichid folicular, are loc şi fecundaţia.

Zootehnia a înţeles marile avantaje pe care i le poate oferi transplantul de ovule fecundate. Ea şi-a dat seama că are la dispoziţie un mijloc cu totul excepţional de a reproduce cele mai valoroase exemplare pe care i le-a oferit fie întîmplarea, fie o lungă selecţie artificială. Tot ea a beneficiat de o nouă descoperire a geneticii experimentale şi anume de posibilitatea de a transporta, la distanţă, ouă fecundate, acestea puţind fi fixate în trompele unui animal din altă specie. în 1962, două oi din rasa *Dorper* au dat naştere, în Africa de Sud, la doi miei din rasa *Border Lei- cester.* Părinţii biologici erau în Anglia, ouăle fecundate au fost transportate în trompele unei iepuroaice, iar mama, cea care a născut puii, n-a părăsit niciodată Africa de Sud. Evenimentul era uluitor. Dintr-o dată zootehnicienii au descoperit că iepurele este un veritabil incubator, capabil să transporte ouăle celor mai utile animale spre colţurile pămîntului. Şi metoda a fost larg uţilizată. M. Silvas (1975) reamintea avantajele ştiinţifice şi economice pe care le oferă transplantul de embrioni. Pe lîngă creşterea numărului de descendenţi, transplantul va diminua intervalul între generaţii. O viţea poate deveni donatoare de ovule la vîrsta de numai trei luni. Apoi, se pot verifica relativ rapid calităţile genetice ale unui animal şi se realizează fătări multiple. în sfîrşit, se va diferenţia mai clar rolul eredităţii şi al mediului matern.

Transplantul de embrioni, poate fi, de fapt a şi fost, realizat la om, deoarece, practic, nu există nici o diferenţă biologică fundamentală între reproducerea micilor mamifere şi a omului. Aşa încît, sub raport tehnic, nu există dificultăţi deosebite. Problema este cu totul alta. în ce condiţii va fi utilizată la om ? în puţine împrejurări. în mod deosebit, într-una singură, cînd femeia are ovulaţie, dar fecundaţia nu are loc — trompele sînt blocate — sau are loc, dar uterul este anormal şi ca atare sarcina nu se desfăşoară în condiţii normale.

în 1974, Douglas Bevis a ţinut o comunicare ştiinţifică prin care a anunţat că trăiesc, datorită acestei metode, trei copii şi că ei sînt perfect normali.

Anunţarea acestei neobişnuite realizări a generat o întrebare nouă şi în biologie, şi în justiţie. Al cui este copilul ? întrebarea nu şi-a găsit un răspuns. De aceea s-a cerut ca transplanturile de embrioni umani să fie oprite, pînă se va găsi un cadru juridic adecvat şi, mai ales, pînă cînd se vor descifra şi din acest punct de vedere toate consecinţele posibile.

COPII... ÎN LABORATOR ?

Se vorbeşte despre posibilitatea de a obţine copii în laborator. Părinţii ar dona celulele germinale, fecundarea ar avea loc în laborator, iar embrionul s-ar dezvolta într-un mediu artificial. Părinţii ar avea siguranţa că vor avea un copil normal, deoarece embrionul va fi investigat genetic. Bineînţeles, se va preciza şi sexul. S-ar putea ca această etapă să fie de prisos, deoarece fecundaţia se va face cu spermatozoizi *X* sau Y, în conformitate cu dorinţa părinţilor.

Cînd Aldous Huxley descria, acum cîteva decenii, „uzina de copii", nimeni sau aproape nimeni nu credea într-o asemenea posibilitate. Anii au trecut. Fecundaţia „in vitro" este o tehnică curentă la animale, iar embrionii se pot dezvolta în afara mediului matern o scurtă perioadă. Şoarecii trăiesc pînă în momentul în care inima începe să bată. Apoi mor. Supravieţuirea lor depinde de existenţa unei placente similară cu cea naturală. Este necesar, deci, şi de aceasta va depinde succesul cercetărilor viitoare, să se realizeze o placentă artificială. Primele experienţe s-au şi făcut, dar placentele artificiale actuale sînt departe de a întruni calităţile placentelor naturale. înainte de a pune la punct o asemenea placentă, va trebui înţeles modul cum se realizează schimburile gazoase, solide şi lichide între embrion şi mamă. Este o sarcină greu de împlinit deocamdată. Dar nimeni nu se mai îndoieşte că o asemenea placentă va fi realizată cîndva. Este numai o problemă de timp.

EMBRIONI PENTRU POSTERITATE

Numeroase specii sînt pe cale de dispariţie ; o secetă înspăimîntătoare distruge zone întinse, rezervaţii unice ; într-un colţ al lumii au apărut animale cu mare valoare economică şi noua rasă sau specie trebuie înmulţită rapid.

Am enumerat cîteva dintre motivele pentru care embrionii ar trebui păstraţi inactivi zile sau ani şi treziţi la viaţă în momentul oportun. D. G. Whittingham s-a gîndit să-i congeleze. A luat embrioni de şoarece în stadiul de două celule şi de opt celule şi i-a congelat la —196° şi la —296°C. îngheţarea a avut loc foarte lent : 0,4°C pe minut. Crioprotecţia a fost asigurată de glicerol. Apoi, după 8 zile, embrionii au fost încălziţi din nou, treptat şi transferaţi în uterul unei mame adoptive. Rezultatele au depăşit toate aşteptările. Dintre cei 2 500 de embrioni congelaţi la —196°C au supravieţuit mai multe sute. Toţi puii născuţi erau normali. Zoologii vor prezerva animalele ameninţate cu extincţia, iar zootehnicienii vor face schimb de embrioni.

BANALA CLONARE

Pentru întreaga lume a biologilor era un adevăr incontestabil că embrionul multor specii nu poate fi decît rezultatul unui eveniment unic şi

hotărî tor, al fecundaţiei. Fiecare celulă germinală aduce jumătate din materialul genetic al viitorului individ. Prin jocul întâmplării universul ereditar al oului şi, deci, şi al embrionului, va fi unic. Nu s-ar putea să eliminăm hazardul şi să reproducem, să copiem un individ cu toate particularităţile lui ? O asemenea întrebare părea absurdă. Totuşi...

Embriologul englez J. B. Gurdon a luat un embrion de broască şi i-a îndepărtat nucleul — este de prisos să mai spunem că în acest fel a eliminat tot materialul genetic. Apoi a iradiat ovulul cu raze ultraviolete pentru a inactiva orice urmă din eventualele resturi de nucleu. In locul nucleului iniţial a transplantat unul dintr-o celulă somatică — din celulele epiteliale ale intestinului altei broaşte, în noul nucleu este înmagazinată întreaga informaţie ereditară a donorului. Dacă neobişnuita celulă se va dezvolta normal, atunci, teoretic, se va forma o broască identică cu cea care a donat nucleul. Şi aşa s-a întâmplat. Sub influenţa factorilor citoplasmatici ai ovulului, nucleul transplantat începe să sintetizeze *ADN* şi se divide.

Astfel vom putea reproduce, la infinit, un organism oarecare. Şi o vom face în zootehnie. Un singur animal cu calităţi remarcabile va fi reprodus în nenumărate copii.

Zootehnicienii vor putea folosi şi o altă cale, la fel de eficientă. Vor separa celulele încă nediferenţiate ale embrionului şi din fiecare celulă vor obţine un individ. în prima eventualitate, vor obţine serii de indivizi identici genetic cu particularităţi cunoscute. în cea de-a doua, ei vor obţinute mai multe copii ale unui organism cu calităţi necunoscute.

Şi ne întrebăm acum : va fi utilizată vreodată donarea la om ? Ea ridică întrebări atît de complicate încît, toţi geneticienii sînt de acord că metoda va rămîne întotdeauna în afara biologiei umane.

/

CAPITOLUL 5

EXPLORAREA CREIERULUI

O DILEMĂ REZOLVATĂ... EREDITATE SAU MEDIU, EREDITATE ŞI MEDIU

în secolul nostru, foarte mult timp s-a crezut că noi sîntem fie rezultatul exclusiv al eredităţii, fie produsul mediului înconjurător.

C. D. Darlington, unul dintre marii geneticieni ai ultimelor decenii, spunea : „Datorită -caracterelor înnăscute, noi trăim în lumi diferite chiar dacă trăim unul lîngă altul. Noi vedem lumea cu ochi diferiţi, chiar şi partea aceea pe care o vedem toţi" [53].

Antropologul L. White (1949) apăra, la fel de categoric, un punct de vedere diametral opus. „Dacă analizăm comportamentul uman ajungem la concluzia că noi sîntem în întregime opera civilizaţiei" [54], susţinea el.

---

53 **Darlington, C.D., *The Facts of Life*, Allen and Unwin, Londra, 1953.**

54 **White, L., The Science of Culture, Srove Press, New York, 1949.**

Asemenea afirmaţii sînt din ce în ce mai rare în genetica umană contemporană. Aproape toţi geneticienii sînt de acord că astfel de poziţii nu au nici un suport real. *Toate organismele, îndeosebi oamenii, sînt rezultatul unei interacţiuni complexe ereditate-mediu.* Sub raport genetic, mediul are un sens binedefinit. El include toţi factorii care influenţează organismul, oricînd în cursul existenţei sale, din momentul fecundaţiei pînă la moarte. Evident, numărul factorilor de mediu este imens — biologici, fizici, so- cio-culturali. Este, deci, una dintre marile certitudini ale biologiei noastre că „ceea ce se moşteneşte nu este un caracter particular, ci un potenţial genotipic al organismului de a răspunde la mediul lui. Dezvoltarea unui genotip dat într-o secvenţă dată de circumstanţe mezologice, va urma un anumit drum. Purtătorii altui univers genetic, în aceleaşi condiţii de mediu, se vor dezvolta cu totul deosebit. Dar, de asemenea, un genotip dat ar putea să se dezvolte diferit în medii diferite" [55] (Th. Dobzhanski, 1968). Tot Dobzhansky afirma că „tot ceea ce facem, tot ceea ce sîntem, se datoreşte eredităţii şi mediului". Şi, bineînţeles, nici n^ar putea fi altfel. Pentru a ilustra acest fenomen voi da totuşi un exemplu din biologia animală. Există unele linii de şoarece care beau preferenţial alcool şi altele care beau întotdeauna apă. S-ar părea că predispoziţia este condiţionată genetic. Dar... transformarea predispoziţiei în obicei este puternic influenţată de exemplul social. Pentru a demonstra interacţiunea ereditate-mediu, Carrie Randell şi David Lester au utilizat o metodă de mult cunoscută în genetica umană : am vrut să vadă ce se întîmplă cu puii născuţi de mame care beau preferenţial alcool, crescuţi de mame adoptive normale. Puii au urmat exemplul mamei.

De la aceste premise pornim cînd vrem să înţelegem universul psihic.

INTELIGENŢA

Toată lumea vorbeşte despre inteligenţă, dar nimeni nu ştie prea bine ce este. Evident, s-au dat şi se dau numeroase definiţii. Am ales cîteva dintre ele : inteligenţa este capacitatea de a gîndi abstract ; este capacitatea de a acţiona eficace în anumite momente (circumstanţe) ; este aptitudinea de a trage un folos dintr-o experienţă.

Fiecare dintre formulări este interesantă. Utilitatea lor pratică este limitată. Aşa cum spunea odată Kretschmer : „Problema este de o complexitate deconcertantă."

Psihologia, pedagogia şi medicina au nevoie de date concrete. Deseori trebuie să se ştie cît de inteligent este un copil. Mai bine spus, vrem să ştim dacă un copil este sau nu normal. Pentru a elucida această întrebare s-au imaginat mai multe teste. Cel mai cunoscut |ste cel al lui Binet. El foloseşte ca unitate măsurabilă coeficientul de inteligenţă *(C.I.).* Acesta a fost cantificat de Wechsler.

Ne apropiem de una dintre cele mai profunde întrebări ale biologiei umane : cine condiţionează inteligenţa — ereditatea, mediul sau, aşa cum am

55 **Dobzhansky, Th., *Perspect.* în Biol. Med., 1968, II, 544.**

susţinut mai înainte, şi ereditatea şi mediul ? Fiecare dintre răspunsuri îşi are partizanii şi adversarii lui, deşi nu există decît un singur răspuns : ambii factori. Să vedem argumentele.

EREDITATEA

Este un consens că „ereditatea ar explica într-o oarecare măsură diferenţele psihologice dintre indivizi. Nu toţi oamenii şi nu toate familiile au aceleaşi însuşiri naturale. Oamenii moştenesc facultăţi intelectuale superioare sau inferioare. Faptul este confirmat de numeroase exemple şi nimeni nu-1 poate tăgădui" [1] (Klinberg). Care sînt însă dovezile ?

[1] Klinberg, O., *Race et psychologie*, Cahiers de l'UNESCO, 1961.

Un argument important, deşi nu întotdeauna acceptat fără rezerve, rămîne distribuţia coeficientului de inteligenţă (C. I.) în populaţiile umane. Aproape pretutindeni, unde s-a studiat acest aspect, s-a văzut că frecvenţa coeficientului de inteligenţă se distribuie gaussian [1]— curba de distribuţie are o formă de clopot. La o extremă se situează un procent mic de oameni excepţionali (C. I.=140). La cealaltă extremă se găseşte un procent la fel de mic de indivizi handicapaţi mintal. Majoritatea se plasează în jurul mediei (fig. 23). Că este aşa, s-a demonstrat, printre

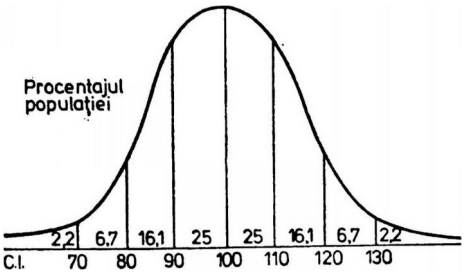


Fig. 23. Distribuţia coeficientului de inteligenţă (după Wechsler).

altele, prin nivelul şcolar atins de un contingent de tineri francezi : 25% au terminat o facultate, 50% au absolvit o şfcoală medie şi 22,4% ştiu doar să citească şi să scrie, fără să fi terminat şcoala elementară (Salvat, 1972)[56].

PĂRINŢI ŞI COPII

In ipoteza în care inteligenţa presupune şi un coeficient ereditar, atunci există o corelaţie între inteligenţa părinţilor şi cea a copiilor. Corelaţia este cu atît mai concludentă, cu cît apare mai timpuriu. Demonstraţia este însă greu de făcut. Coeficientul de corelaţie este de 0,50, pentru copii de 2 ani şi creşte la 0,67 pentru copii de 6 ani. Pentru caracterele somatice — înălţime, greutate — corelaţia dintre părinţi şi copii este la fel de mare.

PĂRINŢI ADOPTIVI ŞI COPII ADOPTAŢI

Studiul comparat al copiilor rămaşi acasă, la părinţii lor biologici, şi al fraţilor lor adoptaţi este o metodă larg utilizată în genetică, pentru diferenţierea efectelor eredităţii de cele ale mediului. Dacă inteligenţa este influenţată îndeosebi de mediu, atunci C. I. al copiilor va fi mai apropiat de cel al părinţilor adoptivi. Dacă, dimpotrivă, rolul major revine eredităţii, atunci

56 **Salvat, H., *Inteligența, mituri și realități,* Edit. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1972.**

inteligenţa copiilor va fi mai aproape de cea a părinţilor biologici. Dintre cele cîteva studii consacrate acestei teme, cea mai importantă, făcută în urmă cu cîteva decenii în statul Iowa (S.U.A.), a ajuns la o concluzie oarecum aşteptată. Inteligenţa copiilor este mai aproape de cea a părinţilor naturali. O primă probă că ereditatea ar fi mai importantă decît mediul ! Studiile ulterioare au confirmat aceste date. Mediul participă şi el, dar contribuţia lui nu pare să fie atît de mare cum se credea. Totuşi, copiii adoptaţi au un coeficient de inteligenţă cu aproximativ 10 puncte mai mare decît al fraţilor şi surorilor lor, crescuţi acasă. Fenomenul era aşteptat, deoarece copiii adoptaţi beneficiază/de condiţii so- cio-economice mai bune decît cele pe care le oferă părinţii naturali. Mai mult, există o corelaţie între profesiunea părinţilor şi C. 7. al copiilor adoptaţi. Fireşte, apare o corelaţie similară şi între aceşti părinţi şi proprii lor descendenţi, aşa cum se vede din tabelul care urmează.

Tabel nr. 1. Relaţia între profesiunea părinţilor şi coeficientul de inteligenţă al copiilor legitimi şi al copiilor adoptaţi cu referire mai ales la Franţa (după Salvat, 1972)

Profesiunea părinţilor	***C.I. al copiilor adoptaţi***	***C.I. al copiilor legitimi***
liber profesionişti	**113**	**119**
oameni de afaceri	**112**	**118**
comercianţi, vînzători,		
specialişti	**111**	**107**
semispecialişti	**109**	**101**
relativ fără specialitate	**108**	**102**

GEMENII

Au constituit materialul preferat de stiudiu al psihologilor. Ei au studiat serii mari de gemeni monozigoţi şi dizigoţi. S-a pornit de la premisa că ereditatea şi mediul modelează împreună inteligenţa. Rezultatele au fost cele aşteptate. Coeficientul de corelaţie creşte de la 0,53, la fraţii şi surorile obişnuite — care au servit drept serii martor — la 0,63 la gemenii dizigoţi şi la 0,88, la gemenii monozigoţi.

REGRESIUNEA SPRE VALORILE MEDII

Fenomenul a fost descris de acum un secol de către

F. Gal ton. El a arătat că părinţii a căror înălţime se situează în afara mediei curbei de distribuţie au copii cu valori mijlocii. La fel se întîmplă şi cu C. I. Aceasta nu înseamnă că se întîmplă constant aşa. Cum remarca

[1] Wagner, G., în *Hexagone*, 1976, 4, 5, I.

G. Wagner, „în realitate, toate grupele — mijlocii, inferioare sau superioare — dau pentru descendenţii lor o dis- persiune spre dreapta sau stingă, dar de fiecare dată mai marcată in direcţia centrului decît înspre extremităţi[1]. Curba normală rămîne deci constantă de la o generaţie la alta. Distribuţia este caracteristică tuturor caracterelor poligenice. Consecinţa este uşor de conturat. Părinţii cu coeficient de inteligenţă mare pot avea copii mult mai puţin inteligenţi decît ei, dar pot avea la fel de bine şi urmaşi remarcabili. De asemenea, părinţii cu C. I. mic au uneori descendenţi deosebit de valoroşi.

CĂSĂTORIILE CONSAGUINE

Schull şi Neel au demonstrat că descendenţii uniunilor consanguine (veri de gradele I şi II) au un C. I. cu 8 puncte mai mic decît al copiilor rezultaţi din părinţi neînrudiţi. Se presupune că diminuarea ar fi urmarea accentuării homozigoţiei (fig. 24).

...ŞI MEDIUL

Mediul participă hotărîtor la edificarea sistemului nervos central şi, implicit, la realizarea C. I. Din noianul de informaţii pe care îl avem la dispoziţie, am ales cîteva

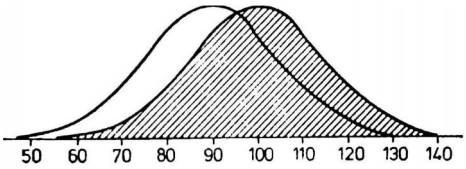


Fig. 24. Efectele căsătoriilor consaguine asupra distribuţiei coeficientului de inteligenţă al copiilor. Comparaţie între distribuţia normală a coeficientului de inteligenţă (suprafaţa haşurată) şi cea a copiilor rezultaţi din uniuni consaguine (după Schull-Neel).

semnificative. Vom începe cu cîteva cercetări experimentale.

Rosenzweig, neurofizialog la Universitatea din Ber- kely (S.U.A.), a folosit ca material de lucru trei grupe de şoareci, toate trei aparţinând aceleiaşi linii genetice, şi le-a plasat în medii diferite — unul favorizat, unul normal şi unul defavorizat. Diferenţele dintre ele erau substanţiale. In timp ce animalele care trăiau într-un mediu obişnuit aveau la dispoziţie o cuşcă standard şi hrană permanentă, animalele favorizate aveau o cuşcă mai mare şi variate „jucării". Şoarecii defavorizaţi erau izolaţi într-o cuşcă mică. Rosenzweig a folosit apoi celebrul test al labirintului. Animalele trebuie să găsească şi să reţină drumul cel mai scurt spre o sursă de hrană. Rezultatele erau oarecum previzibile. Animalele crescute în condiţii bune de mediu au învăţat repede drumul. Performanţele animalelor din mediul defavorizat, au fost mult mai slabe. Era de asemenea previzibilă şi explicaţia — atît cît se poate da. Animalele favorizate

au un creier mai mare, cu o structură mai complexă decît celelalte două grupe. Şi mai interesant a fost faptul că animalele favorizate'aveau o cantitate mai mare de acizi nucleici în neuronj. Ei au deci posibilitatea de a sintetiza o cantitate crescută de proteine$_N$

Ameliorările induse de mediu nu sînt permanente. Dacă mediul se deteriorează, creierul începe să sufere. Rosenzweig a remarcat că intensitatea modificărilor este condiţionată de vîrsta la care animalele au fost obligate să-şi schimbe mediul. La animalele tinere care au trăit doar 30 de zile în circumstanţe favorabile, restructurările sînt relativ intense. Dacă transferul se face după 80 de zile, urmările sînt mai puţin importante.

IMPLICAŢII

înţelegerea corectă a celor două elemente — mediul natural şi ereditatea — are un profund impact social. Este evident că adoptarea unei poziţii exclusiviste ar avea o forţă explozivă. A admite că inteligenţa este condiţionată numai de mediu înseamnă a admite că noi sîntem rezultatul exclusiv al circumstanţelor, ceea ce ar fi profund eronat. In ultimii ani această poziţie a fost ţinta unor atacuri de o violenţă neobişnuită.

Dar la fel de incorectă este şi considerarea inteligenţei drept expresia exclusivă a unei structuri genetice specifice.

Există o singură explicaţie şi ea trebuie subliniată : *inteligenţa implică şi participarea eredităţii şi a mediului.* Datoria omenirii este să asigure tuturor copiilor condiţii de mediu favorabil, în aşa fel încît fiecare să poată atinge maximum de dezvoltare condiţionat genetic.

EVOLUŢIA INTELIGENŢEI

Teoretic vorbind, *C. I.* al generaţiilor viitoare va rămîne constant, va creşte sau va scădea. Toate cele trei ipoteze au apărători. Valoarea argumentelor aruncate în discuţie este însă inegală.

C. O. Carter pornea de la premisa, incontestabilă, că selecţia naturală a favorizat de-a lungul timpului indivizii cei mai inteligenţi. Şi astfel C. I. a crescut continuu. Dovada, indirectă bineînţeles, amplificarea permanentă a capacităţii craniene şi ameliorarea uneltelor. De la o capacitate craniană puţin mai mare decît a gorilei — 600— 700 cm^3 — s-a ajuns la 1 400 cm^3, atît cît are omul contemporan. Aceleaşi valori aveau şi primii *Homo sapiens sapiens.* Se pare, deci, că după atingerea unei maxime, craniul n-a mai crescut. Dar, ne întrebăm, ce s-a întâmplat cu inteligenţa ? Se presupune, este unul dintre răspunsuri, a rămas constantă de multe mii de ani. Marile realizări ale neoliticului — agricultura, construcţia în piatră, ţesutul, ceramica şi scrisul — sînt opera unor indivizi remarcabili. Aceste realizări, ţinînd seama de contextul social-economic, în care au apărut, şi de volumul populaţiei sînt comparabile cu oricare dintre marile performanţe ale epocii noastre. Creatorii lor nu erau astfel cu nimic mai prejos spiritelor reprezentative ale civilizaţiei noastre [57].

57 **Carter, C.O., *Human Heredity,* Penguin Books, Londra, 1962.**

Conform unei păreri, evoluţia inteligenţei s-ar fi oprit încă din paleoliticul superior. S-a spus, în sprijinul acestei ipoteze, că făuritorii artei rupestre din Spania sau Franţa au lăsat opere egale cu cele ale Renaşterii şi ale secolelor care i-au urmat. Ipoteza, deşi surprinzătoare, este plauzibilă, din acest punct de vedere.

Dacă presupunerea este corectă, să încercăm să explicăm şi procesul. Sînt posibile două căi. Inteligenţa corelată cu volumul cranian n-a mai crescut, deoarece dimensiunile capului la naştere sînt condiţionate de valorile bazinului osos al mamei. Pentru a ameliora inteligenţa, selecţia naturală trebuia să acţioneze simultan asupra celor două caractere. Şi n-a făcut-o. Sau, alternativ, selecţia a fost obligată să se oprească după ce a găsit genele care asigură inteligenţa medie a speciei noastre. Orice ameliorare presupune stabilirea unei noi constituţii genetice, proces care reclamă noi tentative şi evident noi eşecuri. Probabil îmbunătăţirea ar fi cerut un preţ prea mare.

Conchidem, deci, că generaţiile viitoare nu vor fi mai inteligente decît noi. Cu toate acestea, coeficientul mediu al populaţiilor va fi mai mare. Nu este vorba de modificarea limitelor stabilite genetic, ci de ameliorarea importantă a condiţiilor de mediu. Astfel, mereu mai mulţi oameni se vor apropia de plafonul lor stabilit genetic. O cercetare făcută în Scoţia în 1932 şi apoi în 1947, a relevat că valorile medii ale coeficientului de inteligenţă au crescut foarte puţin în această perioadă, ca urmare a ameliorării condiţiilor mezologice. Aşa se întîmplă în circumstanţe normale.

PERSPECTIVE

Fără nici o îndoială, creşterea C. I. al populaţiilor va constitui una dintre speranţele pe care le aşteptăm de la ştiinţă. Cum vom acţiona, cum vom mări potenţialul nostru intelectual ?

S-a sugerat mărirea volumului cranian şi implicit al creierului. Neîndoielnic, volumul craniului s-a amplificat considerabil de-a lungul evoluţiei hominidelor.

La populaţiile contemporane, capacitatea craniană oscilează între 1 200 şi 1 500 cm^3. Este ceva mai mare la bărbaţi decît la femei, dar la fiecare sex există variaţii individuale importante. Acelaşi fenomen este prezent şi la maimuţe.

Dezvoltarea creierului a antrenat o amplificare şi diversificare a activităţii umane. S-ar părea deci că, mărind creierul, vom obţine o ameliorare a inteligenţei. Problema nu este însă aşa de simplă. După mulţi geneticieni, dimensiunile creierului nu reflectă potenţialul psihic al indivizilor. Este adevărat că unele dintre marile personalităţi ale civilizaţiei noastre au avut o capacitate craniană mare — Ivan Turgheniev — 2 012 cm^3, Bismarck — 1 965 cm^3, Cuvier — 1 830 cm^3 —, dar Anatole France a avut o capacitate craniană foarte mică. Ar fi însă eronat să afirmăm că valoarea nu are nici o semnificaţie. S-ar putea ca indivizii cu un creier mare să aibă mai multe şanse de a avea un C. I. mare,

dacă beneficiază de condiţii de mediu adecvate. Nu este însă o condiţie indispensabilă.

Oricum, cercetările făcute la diverse specii de animale au relevat faptul că viteza de învăţare şi capacitatea de memorizare sînt mai mar* la animalele cu creier mai dezvoltat — la şobolan faţă de şoarece, la cal faţă de măgar. B. Rensch, care a relatat aceste fapte, crede că memoria ar fi totuşi proporţională cu volumul creierului.

Analizînd faptele, putem conchide că genetica nu va încerca să mărească creierul. Nu numai pentru că va fi foarte greu, ci pentru că beneficiul va fi minim.

Va încerca însă să amelioreze funcţiile creierului. Este un fapt binecunoscut că, la naştere, creierul are acelaşi număr de celule nervoase pe care îl va avea şi adultul — 10^{11} —, un număr uriaş, şi că fiecare dintre ele va putea stabili contacte cu cel puţin alte 10 000 de celule. Aşa cum remarca R. Lewin, „una dintre marile probleme ale dezvoltării individuale este de a stabili în ce măsură conexiunile dintre celulele nervoase sînt stabilite genetic şi cît de mult depind de experienţa neonatală". Rezolvarea acestei necunoscute va elucida cîteva dintre ^marile incertitudini ale ştiinţei — de la memorie la educaţie. în orice caz succesele viitoare vor depinde de contribuţiile biochimiei.

Apar şi unele întrebări. Dacă genetica va găsi un mijloc, va fi el accesibil tuturor copiilor sau va figura pe lista secretelor naţionale ? Şi apoi, în aceeaşi ţară, în cea care a descoperit tehnica, vor beneficia toţi copiii ? Răspunsul, deşi aparţine viitorului, ar trebui să fie în folosul tuturor !

LUMEA GENIILOR

S-a spus că „noile imperii sînt ale spiritului" şi această afirmaţie reflectă convingător poziţia lumii contemporane faţă de inteligenţă. Ideea a fost reluată în diverse variante. Gîndirea, spunea Chofras, este cel mai preţios capital de care dispune fiecare naţiune. Roulhac afirma şi el că „potenţialul unei naţiuni nu rezidă atît de mult în bogăţiile ei materiale, în tonele de oţel, de petrol, nici chiar în dolarii ei, ci în imaginaţia creatoare a savanţilor şi tehnicienilor ei" K

Ar fi inutil să mai spunem că materia cenuşie a devenit unul dintre cele mai scumpe „bunuri" ale lumii noastre. Ea se cumpără, se apără şi, fireşte, se valorifică pe toate căile posibile. Acum, pretutindeni se caută cele mai eficiente soluţii pentru descoperirea supradotaţilor.

Dar, de fapt, ce înseamnă un supradotat ? Răspunsul este condiţionat de criteriul folosit. Singurul acceptabil rămîne, în ciuda tuturor criticilor, coeficientul de inteligenţă. Spuneam mai înainte că în toate populaţiile globului nostru pămîntesc 3% au un *C.I.* mai mare de 130. Ei formează minoritatea dotaţilor. Un procent foarte mic — 0,1% — au un C.I. excepţional de ridicat în jurul lui 180. Aceasta este lumea supradotaţilor sau a geniilor, acea infimă parte căreia mulţi oameni de ştiinţă sînt de părere că îi datorăm un procent însemnat din ceea ce înseamnă civilizaţia noastră.

S-au dat nenumărate definiţii geniului. Ch. Buffon spunea că geniu înseamnă o mare răbdare; J. Carlyle susţinea că geniul este capacitatea de a fi tulburat de orice ; Bulwer Lytton afirma că geniul este acela care face ceea ce nu are nimeni nevoie, dar care, ulterior, devine indispensabil fiecărui. Ne întrebăm însă : este geniul capacitatea de a face lumea inteligibilă ? Uneori da, dar numai uneori. Q. Debray sublinia că supradotaţii nu trebuie confundaţi cu indivizii cu inteligenţă superioară. Cîteodată supradotaţii au calităţi ieşite din comun într-un domeniu limitat. Cînd „evadează" din el, rămîne un anonim. Nu rareori calculatori celebri au fost handicapaţi mintal. Unul dintre ei, J. Buxton (1702—1762) nu ştia să se iscălească şi abia învăţase tabla înmulţirii, dar evalua surprinzător de exact suprafaţa unui teren sau, adus la teatru, a reţinut corect numărul paşilor făcuţi de dansatori. Zacharia Dase, născut în 1824, n-a reuşit niciodată să înveţe matematica. Cu toate acestea calcula logaritmii naturali ai numerelor de la 1 la 100 500.

Au rămas în istorie şi personalităţi complexe care au acoperit cu multă competenţă domenii variate. L. Euler (1707—1783) n-a fost numai un matematician remarcabil. El ştia tot ce ştia secolul lui despre fizică, chimie, zoologie, medicină, literatură greacă şi latină. Ceea ce este şi mai impresionant este faptul că el ştia, pe dinafară, toate cărţile pe care le-a citit vreodată.

Geniul se manifestă uneori de timpuriu. Gauss, marele matematician al secolului trecut, făcea operaţii complexe de la vîrsta de trei ani, iar Ampère, de la patru ani. Bineînţeles, ei nu cunoşteau nici literele, nici cifrele.

Şi în muzică, geniul apare devreme. W. Mozart a început să compună la 5 ani, iar J. Haydn la 6.

Facultăţile neobişnuite se menţin uneori toată viaţa. Celebrul matematician L. Euler şi-a păstrat capacitatea de a se „juca" cu matematica pînă la bătrîneţe. Se cunosc însă destul de mulţi copii excepţionali, care s-au pierdut pe drum. Doi dintre ei, Colburn şi Whateley, după ce, la patru ani, au făcut calcule complicate, au devenit matematicieni slabi.

Capacitatea de a calcula fără să cunoşti cifrele este de neînţeles. Au fost întrebaţi mulţi calculatori fenomenali cum procedează, dar răspunsurile lor awfost variate şi, la rîndul lor, imposibil de explicat. După părerea lui R. Chauvin, ei pot fi împărţiţi în trei grupe : vizuali, auditivi şi tactili (ultimii sînt rari). Primii susţin că văd cifrele for- mîndu-se în faţa lor, uneori — cum susţine Lindoreau — înscriindu-se pe o tablă neagră. Auditivii aud o voce care calculează (Inaudi). Aceasta nu-i împiedică ca, între timp, să facă altceva, să discute sau să cînte la flaut. Dintre tactili, cel mai cunoscut este Fleury. In timp ce calcula, degetele lui se mişcau cu o rapiditate extremă. Fiecare deget reprezenta o unitate de calcul. Cîţiva au reuşit să explice felul cum procedează. Ei folosesc metode foarte simple... din pünctul lor de vedere. Vom exemplifica

— dintr-un volum al lui Chauvin [58]. Astfel, Inaudi descompunea cifrele. De pildă, pentru a înmulţi 834 cu 36 proceda astfel :

800X30=24 000

800 X 6= 4 800 30X36= 1 080 4X36= 144

Total : 30 024

Alteori, tehnicile sînt mult mai complicate, adevărate invenţii care intră în domeniul geniului.

Se ştie puţin despre „originea" geniului. S-au avansat două ipoteze. Conform uneia dintre ele, geniul ar fi condiţionat ereditar. Este o ipoteză celebră, formulata în secolul trecut de Francis Galton, o personalitate contradictorie, în permanentă efervescenţă creatoare. Intr-o lucrare care a suscitat numeroase şi pasionante discuţii, scria : „Asupra eredităţii talentului par să existe remarcabile neînţelegeri. Astfel, se presupune adesea că descendenţii oamenilor remarcabili ar fi proşti... Propriile mele cercetări m-au dus la concluzia diametral opusă. Eu am găsit că talentul se moşteneşte într-o proporţie foarte mare şi că familiile în care toţi membrii sînt talentaţi, sînt mai numeroase decît cele în care există un singur talent" [59] :

Concluzia lui era rezultatul unei cercetări făcute pe 300 de familii, care au produs unul sau mai mulţi oameni remarcabili. în lipsa unui criteriu obiectiv, Galton a inclus oameni de stat, judecători, comandanţi militari, scriitori cunoscuţi şi oameni de ştinţă. In tabelul care urmează au fost reproduse datele lui.

Tabelul nr. 2. Numărul de rude masculine eminente la 100 de oameni remarcabili din secolul al XIX-lea.

Gradul de rudenie	***Număr de bărbaţi eminenţi***
tată	**31**
frate	**41**
fiu	**48**
unchi	**18**
nepot	**22**
bunic	**17**
nepot	**14**
văr primar	**13**
străbunic	**3**

Din tabel reiese că incidenţa personalităţilor are o concentrare familială mai mare decît cea găsită în populaţia generală — 0,025% — din Anglia secolului trecut. Ca o consecinţă firească, copiii născuţi în familiile în care

58 **Chauvin, R., *Les surdonés,* Stock, Paris, 1975.**

59 **Galton, F., *Heredity, Talent and Character*, Mac Millan'S Magazine, London, 1865, p. 12.**

există o figură importantă a vieţii sociale, ştiinţifice... au mai multe şanse de a deveni ei înşişi personalităţi. Concluziile lui Galton sînt discutabile K într-o societate cu bariere sociale rigide şi interese de clasă diametral opuse, ascensiunea unui copil depindea într-o mare măsură de poziţia uneia dintre rudele lui apropiate pe scara socială. Dealtmin- teri, Galton n-a acordat importanţă acestui aspect. Pentru el bagajul genetic al individului era singurul factor determinant al succesului social.

De atunci s-au făcut numeroase cercetări pe aceeaşi temă. Geneticienii din S.U.A. au luat, drept criteriu, prezenţa într-unui din variatele „Who's who" [60]. Şi ei au ajuns la o concluzie oarecum similară. Rezultatele trebuie privite cu rezerve, deoarece dezvoltarea inteligenţei implică un important coeficient mezologic. Apoi succesul într-un domeniu oarecare, chiar în ştiinţă, nu iişplică neapărat un coeficient de inteligenţă foarte mare. Dar nici nu putem nega participarea eredităţii[61].

In istoria culturii există cîteva exemple celebre — familia de matematicieni Bernoulli, familiile de muzicieni Bach şi Strauss. Printre cele 54 de rude ale lui J.S. Bach, 46 erau muzicieni, iar dintre ei 17 erau talentaţi, unii mai mult, alţii mai puţin. Chiar dacă admitem că descendenţii tind să aibă profesiunea tatălui, numărul mare de muzicieni sugerează că fenomenul nu este întîmplător.

R. Chauvin reamintea alte exemple[62]. Bidder avea calităţi excepţionale de calculator. Unul dintre fraţii lui era un matematician remarcabil, iar alt frate, pastor, ştia pe dinafară toată Biblia. Bidder a avut doi băieţi. Unul s-a remarcat ca matematician.

S-au publicat puţine studii asupra gemenilor suprado- taţi. Chauvin vorbea despre doi gemeni monozigoţi, care au fost intens studiaţi în Institutul de psihiatrie al Universităţii Columbia. Aveau 26 de ani. Coeficientul lor de inteligenţă era subnormal (60). Ei ştiau un singur lucru : calendarul de-a lungul a cinci mii de ani — de la 1000 î.e.n. la 4000 e.n. ; ştiau cu o uluitoare exactitate în ce zi a săp- tămînii este o dată oarecare : „In ce zi a săptămînii va cădea 15 februarie 2012 ?", „Vineri." „Iar 28 august 1591 ?", „Miercuri." Răspunsurile veneau imediat, fără nici un efort.

îşi mai reaminteau extrem de bine toate detaliile vieţii lor. De pildă, la 1 aprilie 1966 dimineaţa a fost frumos, iar după-amiază a fost furtună. Cu aceste excepţii, nu ştiau să numere şi nici să calculeze banii. Au fost minuţios examinaţi, dar toate investigaţiile au rămas fără rezultat.

Lumea supradotaţilor nu prezintă nici o particularitate morfologică. Are însă note de comportament particulare. Un cercetător italian, Lombroso, la sfîrşitul veacului trecut şi în zorii secolului nostru, s-a aplecat, asupra acestei teme, încercînd să desluşească elementele comune ale geniului. După părerea

60 **Dicţionare în care sînt prezentate biografiile personalităţilor dintr-un domeniu dat — al ştiinţei, de pildă.**

61 **Basarab, M.N., *Medici despre geniu,* Edit. Albatros, Bucureşti, 1976.**

62 **Chauvin, R., *op. cit.***

lui, fiecare geniu are şi o anumită componentă psihologică maladivă. Deseori au epilepsie — Cezar, Dostoïevski, Molière, Flaubert, Paganini ; au suferit traumatisme cranio-cerebrale — Talleyrand sau By- ron ; au fost bîlbîiţi — Virgiliu, Aristotel, Darwin. „Nebunia" geniului se anunţă deseori timpuriu. Cu toate acestea, au o longevitate mai mare decît media populaţiei — Sofocle, Tiţian, Hippocrate... au trăit peste 90 de ani.

Un alt cercetător, Kretschmer, este mai prudent. El se mărgineşte să susţină că „bolile mintale", îndeosebi stările psihopatice de graniţă, sînt negreşit mai frecvente la oamenii de geniu, cel puţin din anumite grupe, decît în restul populaţiei".

Recent, la noi în ţară a apărut o carte [1] care atinge în problematica sa şi această problemă a stărilor psihopatologice manifestate mai ales în artă.

Trebuie să recunoaştem, în încheiere, că nu ştim prea mult despre factorii ce determină originea geniului. Ştim însă că el este un fenomen comun tuturor populaţiilor umane. De aceea, marea noastră datorie este să cultivăm toţi copiii dotaţi [2,3]. Worcester spunea,. în 1959, că accelerarea educaţiei copiilor este un fel de economie a luminii zilei cu imense avantaje. „Dacă cei mai dotaţi tineri îşi încep activitatea cu un an mai devreme, am putea beneficia de cîteva milioane în plus de ani creatori, ani care ar putea însemna enorm pentru dezvoltarea complexă a oricărui stat."

Dar pe noi ne interesează dacă genetica poate genera genii... în serie. Şi dacă da, vom avea nevoie de ele ?

S-ar putea ca, într-o zi, să descoperim că geniul este doar o constelaţie specifică de gene. Nu ne-ar rămîne astfel decît să le transferăm embrionilor din viitoarea noastră „armată de genii" ! Dar, avem noi dreptul să alterăm actuala repartiţie a coeficientului de inteligenţă ? Ne asumăm o dublă responsabilitate, faţă de viitorul geniu şi faţă de lume. Ar trebui să fim siguri că am introdus genele specifice într-un individ capabil să le exploateze. La ce bun să le inserăm într-un embrion cu o mutaţie detrimentală? Sub raport tehnic deci, chirurgia genică implică predeterminarea întregului univers genetic al embrionului. ./

[1] Enăchescu Const., *Psihologia activităţii patoplastice,* Edit. ştiinţifică şi enciclopedică, Bucureşti, 1977.

« Milcu, Şt. M., în Rev. pedag., Bucureşti, 1966, 3, 8.

[3] Bejat, M. *Talent, inteligenţă, creativitate,* Edit. ştiinţifică, Bucureşti, 1970.

Chiar dacă am descoperi calea de a realiza genii în serie, oare va fi nevoie de mai multe genii decît produce întîmplarea ? Şi dacă da, de cîte ? Cine hotărăşte cîţi matematicieni, fizicieni, pictori sau muzicieni are nevoie lumea ? Pe ce criterii ? Apoi, nu cumva ţara sau ţările cu cele mai întinse posibilităţi tehnice vor impune un monopol asupra metodei, cel puţin în etapa iniţială ? în

acest fel, decalajul între ţările dezvoltate şi cele în curs de dezvoltare nu se va accentua ?

Prea multe întrebări îşi aşteaptă răspunsul !

O SOLUŢIE SIMPLA

De mult se ştie că funcţiunile complexe ale creierului pot fi menţinute — chiar după distrugerea unor porţiuni relativ importante — de zonele rămase intacte. Această observaţie a generat speranţa că noi am putea ameliora potenţialul funcţional al* creierului. Nu este o speranţă cu totul ne justificată, deoarece creierul are o deosebită redundanţă. Fenomenul nu poate fi întîmplător. Civilizaţia modernă solicită înmagazinarea unui număr crescînd de informaţii imposibil de acumulat. Putem presupune că în atari circumstanţe, selecţia naturală va favoriza indivizii cu cel mai mare număr de celule nervoase. Dar, pînă la un punct, deoarece rolul selecţiei naturale a scăzut şi va diminua continuu. Pentru a face faţă presiunii informaţionale nu avem decît o singură posibilitate — să folosim mai bine ceea ce avem. Şi este posibil. Din cele 10 miliarde de celule, cîte are creierul, nu utilizăm decît o parte. Afirmaţia este susţinută de numeroase dovezi. Dintre faptele menţionate de neurofiziologii O. Buresovâ şi J. Bures vom aminti numai una, experimentată la animale :

în mod normal, cele două emisfere ale creierului nu pot funcţiona independent. Totuşi, în condiţii experimentale, după secţionarea lor chirurgicală, informaţiile introduse prin canale senzoriale lateralizate într-o singură emisferă, sînt înamagazinate doar de partea respectivă. Animalele operate pot învăţa însă şi cu cealaltă emisferă. Surprinzător, animalele învaţă probleme deosebite. Astfel, animalele, ca şi bolnavii cu creierul secţionat din diferite motive de boală, pot rezolva simultan două sarcini diferite, chiar conflictuale.

Concluzia este remarcabilă. Există deci posibilitatea ca un ins să-şi dubleze capacitatea operaţională a creierului.

în condiţii normale, repetăm, nu se întîmplă aşa. Se speră însă ca în viitorul mai mult sau mai puţin apropiat, să descoperim o cale de a utiliza la maximum capacitatea celulelor nervoase ale creierului.

MEMORIA

G. Ungar (1973) discuta necesitatea apariţiei memoriei. El remarca corect, că „dacă informaţia ereditară este indispensabilă pentru menţinerea continuităţii vieţii şi pentru dezvoltarea organismelor, informaţia cîştigată le asigură adaptarea la mediu". în condiţiile constante şi limitate ale „supei primitive", în care s-a născut viaţa sau în „oceanul nutritiv" în care a atins maturitatea, reacţiile prevăzute de codul genetic erau, fără îndoială, suficiente pentru a menţine adaptarea şi a asigura supravieţuirea. Totuşi, pe măsură ce organismele s-au aventurat spre ha- bitaturi noi, mai puţin protejate, reacţiile stereotipe, programate genetic, s-au dovedit insuficiente. Probabil că

posibilitatea unei ucenicii individuale este, ca şi constanţa mediului interior, descoperită de Claude Bernard, una dintre condiţiile „vieţii libere". Această posibilitate implică un mecanism pentru conservarea informaţiei cîşti- gate, dezvoltarea memoriei.

Apariţia ei reclamă prezenţa unui sistem nervos suficient de dezvoltat.

Despre mecanismele intime ale memoriei ştim însă puţin. Ştim că nu poate fi separată de fenomenele nervoase. Se fac însă nenumărate tentative pentru a-i descoperi suportul molecular. Este un fapt bine stabilit că informaţia primită lasă o urmă, o engramă. Unde ? în regiuni specializate ale creierului sau în zone întinse ? De nenumărate ori neurofiziologii au afirmat că au reuşit să localizeze memoria. Şi de fiecare dată presupunerile lor au fost infirmate. Au rămas numai cîtev^ adevăruri. O informaţie recepţionată trebuie prelucrată în sistemul nervos. Dovadă, administrarea unui narcotic imediat după învăţarea unui fapt, antrenează perturbări cu atît mai importante cu cît narcoza a intervenit mai timpuriu. S-a demonstrat, apoi, că stocarea informaţiei depinde de intensitatea atenţiei — este direct proporţională cu gradul de vigilenţă.

Primele noastre informaţii importante în această privinţă le datorăm biologiei moleculare. Ea a sugerat şi mai tîrziu a arătat, că anumite informaţii sînt înmagazinate în molecule cu lanţ lung. De ce n-ar fi stocată, la fel, şi memoria ? Pentru a verifica ipoteza, H. Hyden, de la Göteborg, a analizat cantitatea şi compoziţia ARN-ului din creierul unor şoareci, supuşi în prealabil unui antrenament special şi a constatat că cei doi parametri s-au modificat — faţă de animalele martor. De aici a conchis că depozitarul memoriei ar fi acidul ribonucleic.

Ipoteza a cîştigat teren. Doi tineri studenţi de la Universitatea din Texas — R. Thompson şi J. V. Connell — au ales ca obiect de studiu un animal mic, al cărui „sistem nervos central" este format doar din 400 de celule — *pla- naria.* Animalul ales are însă o calitate deosebită — se multiplică prin regeneţ-are.

Experienţa era simplă. Animalelor li se creaseră reflexe condiţionate. Fiecare planarie era prinsă. într-un fascicol luminos. Puţin mai tîrziu, cîteva secunde, urma un şoc electric. Sub influenţa luminii, planariile se alungeau, iar sub cea a curentului electric se contractau. După o sută de experienţe, numai lumina era capabilă să inducă alungirea animalului. Dacă s-ar fi oprit aici, experienţele celor doi studenţi n-ar fi adus nimic nou. Fenomenul era cunoscut de mult. Este adevărat însă că rezultatele cercetărilor precedente nu erau întotdeauna concordante. Thompson şi Connell au mers mai departe. Au tăiat planariile în două şi, uluiţi, au remarcat că reflexul era păstrat de fiecare dintre animalele regenerate, indiferent dacă proveneau din jumătatea cap sau jumătatea coadă. Aici s-au oprit. Experienţele lor, primite iniţial cu scepticism, au fost reluate şi confirmate. Da, planariile au memorie !

Drumul a fost continuat de W. C. Corning. Avea animalele de experienţă şi premisa teoretică — ipoteza lui H. Hyden. După ce a creat reflexele

condiţionate la planarii, le-a secţionat şi le-a lăsat să se regenereze într-o soluţie de ribonuclează, enzimă care distruge acidul ribonucleic. în ipoteza în care memoria este conservată în moleculele de acid ribonucleic, ea dispare. Rezultatele au fost cele aşteptate. Planariile regenerate din jumătatea cap mai răspundeau încă la lumină. Nu şi celelalte. S-au adus şi explicaţii, dar nici una nu era suficient de solidă. Un singur fapt era important — ARN-ul este implicat într-un fel oarecare în procesul de memorizare. Dar... nu el este depozitarul, este doar un intermediar. Informaţia ar fi strînsă în proteine specifice.

Concluzia era prea interesantă pentru a fi abandonată uşor. Şi cercetările au continuat. La începutul deceniului trecut se demonstra că ARN-ul are un rol similar şi la mamifere. Iată una dintre dovezi. S-au instruit o serie de animale de laborator să-şi caute hrana la declanşarea unui semnal. Animalele au fost sacrificate şi *ARN-ul* din creierul lor a fost injectat altor animale. In urma acestui transfer, animalele şi-au însuşit mai repede „lecţiile". Trebuie subliniat că nu este vorba de un transfer de memorie, în accepţiunea strictă a cuvin tul ui, ci de un mijloc de a ameliora capacitatea de a stoca şi folosi noi informaţii.

O DISCUTABILA SINTEZA

La începutul acestui deceniu, întreaga presă relata o experienţă „senzaţională", care părea să revoluţioneze întreaga biologie. Ea aparţinea lui G. Ungar şi echipei sale.

In 1968, el a reuşit să inducă şoarecilor teama de întuneric. In mod obişnuit aceste animale, ca şi cele mai multe rozătoare, evită lumina. Tehnica era simplă. Ori de cîte ori animalele de experienţă încercau să fugă, evident, într-o cutie neagră, erau sancţionate cu un şoc electric. In cele din urmă au învăţat să se retragă într-un adăpost luminat. Apoi le-a sacrificat şi din creierul lor a extras o substanţă pe care a administrat-o unor şoareci normali. Curînd după aceea şi ei au început să prefere lumina (fig. 25).

După cîţiva ani de eforturi, Ungar a reuşit să acumuleze 5 kg de creier de şoarece condiţionat. Din această masă a preparat un peptid mic, constituit doar din 14 aminoacizi. Bineînţeles, substanţa este absentă în creierul animalelor din seria de control. Injectată la şobolani normali induce teama de întuneric. Substanţa a fost numită sco- tophobină (de la grecescul *skotos* = întuneric şi *phobos* =

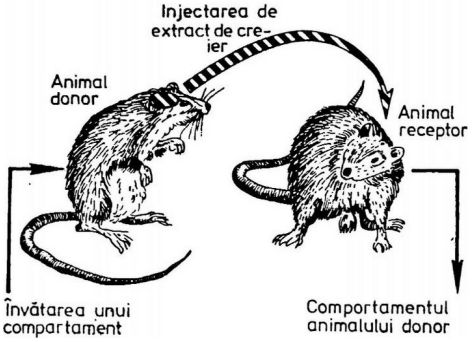


Fig. 25. învăţarea unui comportament. Animalele donor învaţă ceva care poate fi definit şi măsurat. Apoi un preparat din- creierul lor este administrat unor animale receptor. Dacă după administrarea extractului, acceptorii prezintă acelaşi comportament ca şi donorii se poate pre$_r$ supune că ei au primit sub formă chimică aceeaşi informaţie pe care au cîştigat-o donorii prin învăţare (după Ungar, 1973).

teamă). In scurt timp, scotophobina a fost sintetizată şi injectată la mai multe specii de animale. Unele dintre ele au răspuns la fel ca şi şoarecii (fig. 26).

Tot el susţinea că a reuşit să izoleze alte două substanţe, din creierul peştilor roşii învăţaţi să prefere o culoare şi să evite alta. Şi aceste preferinţe ar fi fost transmise altor peşti.

Descoperirea a generat numeroase ipoteze asupra memoriei. Conform uneia dintre ele, scotophobina se leagă de un receptor pe suprafaţa celului nervoase de unde se desface apoi rapid.

Dar... acestea sînt afirmaţiile lui G. Ungar. Ele n-au fost unanim acceptate. în timp ce o parte dintre neurobio- logi au văzut în scotophobină o descoperire deosebită, mulţi alţii au tăcut. O tăcere semnificativă. Să fi fost numai expresia imposibilităţii de a integra fapte cu totul inedite într-o reţea de concepte ştiinţifice ? Să fi fost re-

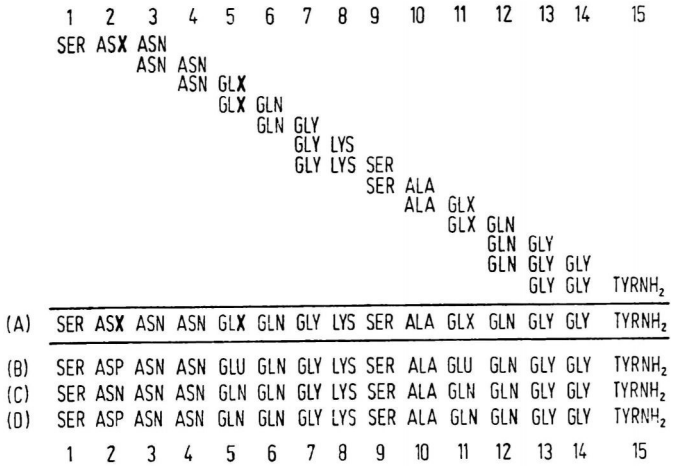

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
SER ASX ASN
ASN ASN
ASN GLX
GLX GLN
GLN GLY
GLY LYS
GLY LYS SER
SER ALA
ALA GLX
GLX GLN
GLN GLY
GLN GLY GLY
GLY GLY TYRNH2
(A) SER ASX ASN ASN GLX GLN GLY LYS SER ALA GLX GLN GLY GLY TYRNH2
(B) SER ASP ASN ASN GLU GLN GLY LYS SER ALA GLU GLN GLY GLY TYRNH2
(C) SER ASN ASN ASN GLN GLN GLY LYS SER ALA GLN GLN GLY GLY TYRNH2
(D) SER ASP ASN ASN GLN GLN GLY LYS SER ALA GLN GLN GLY GLY TYRNH2
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

Fig. 26. Secvenţa amino-acizilor în scotofobină. Peptidul A şi B erau doar parţial active. Peptidul D este identic cu scotofobină extrasă din creier (după Ungar, 1973).

zultatul neîncrederii în G. Ungar, experimentatorul care în loc să-şi publice rezultatele într-o revistă ştiinţifică şi apoi să le prezinte marelui public, a început prin a le dezvălui presei ? Abia după aceea, sub presiunea opiniei ştiinţifice s-a prezentat în faţa colegilor săi.

Se pare că G. Ungar s-a grăbit. Walter Stewart, de la National Institutes of Health din Washington, se îndoieşte de specificitatea moleculei. Analizînd metoda de lucru ajunge la concluzia că Ungar s-a înşelat. Nu numai atît. Stewart ridică o întrebare decisivă. Cum ştie Ungar că molecula izolată de el

acţionează specific şi nu într-un mod mult mai general ? Există hormoni peptidici care au acelaşi efect — induc teama de întuneric. Nu cumva scotophobina este doar unul dintre aceşti hormoni ? S-au adăugat şi alte critici. Chiar metodologia Stilizată a fost eronată. Ungar n-a antrenat şoarecii să evite întunericul ; el i-a speriat, pur şi simplu. După o singură experienţă, animalele învaţă lecţia.

Ungar n-a dat un răspuns satisfăcător.

Se părea că ideea va fi uitată.

Dar la sfîrşitul anului 1974, alţi doi neurofiziologi — C. J. Radclife şi J. W. Shelton, de la Universitatea Baylor din Texas (S.U.A.) — au reluat tema. Ei au antrenat şoareci într-un labirint. Experienţa era simplă. Au lăsat animalele fără apă. Apoi le-au dat drumul într-un labirint la capătul căruia era o ceaşcă cu apă. Cînd antrenamentul s-a terminat, adică atunci cînd animalele au învăţat drumul, au fost ucise şi din creierul lor a fost preparat un extract. Substanţa a fost injectată unor şoareci neantrenaţi. In acelaşi timp, pentru a-şi verifica rezultatele, au administrat altor animale extracte din creierul unor animale neantrenate. Rezultatele par concludente. Şoarecii care au primit extractul de creier al animalelor antrenate au parcurs labirintul în 26 de secunde, în timp ce celorlalte animale le-au trebuit 560 de secunde. Neaşteptat, însă, experienţele au fost reluate într-un labirint nou, toate animalele s-au comportat la fel. Observaţia le-a permis lui Radclife şi 'Shelton să presupună că extractul oferă informaţii mult mai ample decît s-a bănuit iniţial. Ele aduc şi date asupra structurii specifice a labirintului, folosit ca teren de antrenament.

S-a căutat să se determine şi compoziţia chimică a preparatului. Se pare că el ar fi format din 16—20 de aminoacizi.

Din nou au fost formulate rezerve. Un prudent spunea că nu ar fi înţelept să presupunem că această cercetare va rezolva ceva pentru totdeauna.

Va trebui deci să aşteptăm.

Am prezentat numai un punct de vedere. Nu puţini fiziologi încearcă să dematerializeze memoria, apelînd la conceptele teoriei informaţiei. S-ar putea ca ei să se înşele, s-ar putea ca ipotezele lor să nu fie nimic altceva decît o simplă tentativă de a ocoli greutăţile. Oricum, este sigur că mai multe mecanisme reglează ciclul informaţiei — fixarea, consolidarea, evocarea şi uitarea.

MÎINE...

Avem toate motivele să credem că în secolul următor vom reuşi să ameliorăm considerabil capacitatea noastră de memorizare, vom strînge mult mai multe date, ni le vom reaminti mai prompt şi mai fidel. Va trebui să fie aşa. Astfel, vom face faţă exploziei informaţionale. Nu este însă exclus ca, indiferent de progresele pe care le vom realiza, memoria noastră să nu le poată cuprinde pe toate.

La fel de atrăgătoare pare posibilitatea de a şterge amintirile. Probabil că noi toţi avem amintiri pe care vrem să le uităm, de la inadvertenţele care ne urmăresc pînă la dispariţia unei fiinţe pe care am iubit-o. Vrem să uităm pentru că acesta este firul firesc al vieţii.

Cercetările au început de mult. B. A. Agranoff, de la Universitatea din Michigan, a învăţat cîţiva peşti roşii să mişte un clopoţel ori de cîte ori le era foame. Pentru ştergerea amintirilor a folosit un antibiotic — puromicina. Efectul lui era condiţionat de momentul administraţiei.. Dacă era injectat intracranian, înainte de experiment sau imediat după aceea, peştii erau incapabili să înveţe. Dimpotrivă, injectat după stabilirea reflexului condiţionat, nu mai avea nici un efect. Deoarece puromicina împiedică sinteza proteinelor, explicaţia este simplă, sau aşa părea.

S-au descris şi alte substanţe care acţionează nu asupra proteinelor, ci asupra ARN-ului. Una dintre ele este 8-azaguanina. Ea nu poate fi însă folosită deoarece este eficientă numai în doze toxice.

Deocamdată, nici una dintre cercetări n-a depăşit faza experimentală şi este greu de spus dacă vor trece şi în laboratoarele de biologie umană. Dacă am fi siguri că substanţele de şters amintirile vor acţiona selectiv şi că ele vor fi utilizate doar pentru rezolvarea unor probleme bine justificate medical, să spunem, întreaga lume ştiinţifică ar saluta cu entuziasm orice nouă descoperire. Nimeni nu ne asigură însă că va fi aşa.

G. Taylor (1971) a vorbit şi despre sinteza amintirilor. Deocamdată este o simplă speculaţie, dar anii viitori vor demonstra că fenomenul este posibil. Şi, teoretic, este. Dacă memoria este codificată în molecule şi dacă structura lor va fi descifrată, nimeni nu ne va împiedica să administrăm tuturor informaţiile de care au nevoie. Ca să intrăm, deocamdată, în plină literatură ştiinţifico-fantastică, presupunem că va veni un njoment cînd învăţă- mîntul va fi restructurat. în locul lecţiilor lungi şi dificile, elevii vor primi proteine specifice. Iar oamenii de ştiinţă, obsedaţi de pe acum de volumul imens de date noi pe care trebuie să-1 parcurgă, vor folosi tablete în care s-au condensat informaţiile necesare.

Poate că într-o zi vom găsi uşor comprimate cu lecţii de matematică sau chimie şi, de ce nu, chiar cu ultimele noutăţi din... Poate oamenii secolelor următoare se vor abona la „Progrese în..." — comprimate moleculare — evident, aşa cum ne abonăm noi la diverse reviste.

ÎNAPOIEREA MINTALA

Iată-ne în faţa unei probleme pe marginea căreia se discută de cîteva decenii. Cu totul justificat ! 2—3% dintre toţi copiii sînt handicapaţi mintal. Dintre ei, 0,5—1% vor fi dependenţi social. Ceilalţi sînt educabili şi capabili să exercite o profesiune simplă. Cifrele menţionate mai sus par să fie aceleaşi la toate populaţiile umane.

înapoierea mintală formează un grup heterogen. Uneori este condiţionată de mediu"— leziuni cerebrale, encefalite, incompatibilităţi materno-fetale de *Eh...* Majoritatea, dacă nu cumva marea majoritate, sînt genetice. S-a susţinut chiar că toate înapoierile mintale ar avea această origine. Oricum, numeroase cazuri sînt determinate fie de o singură mutaţie genică, fie poligenic, fie de o anomalie cromozomială oarecare.

Primul mare grup este consecinţa unei singure mutaţii genice. Se cunosc cel puţin 150 de boli determinate de o asemenea tulburare genetică. Imensa lor majoritate sînt recesive autozomale. Urmează apoi cele recesive legate de sex şi abia la urmă cele dominate autozomale.

în urmă cu cîţiva ani s-a calculat procentul mutaţiilor care antrenează şi înapoierea mintală. Cu multă uşurinţă s-a ajuns la concluzia că 18% dintre mutaţiile recesive duc la deficienţă mintală. Doar 1% dintre mutaţiile dominante au acelaşi efect. Fireşte, bolile monogenice au frecvent caracter familial.

înapoierile mintale poligenice sînt greu de determinat. Deosebit de importante sînt deficienţele determinate de anomalii cromozomiale. Ca o regulă generală, aberaţiile autozomale duc la apariţia unui deficit mintal grav. Deseori copiii au şi alte tulburări. în anomaliile gonozo- miale, deficitul este mai rar şi mai puţin important. De aceea, cel puţin 10% dintre copiii internaţi în institute speciale sau în şcoli ajutătoare au o anomalie cromozo- mială oarecare. în serii constituite din copii cu înapoiere mintală moderată, aberaţiile autozomale sînt rare. în schimb cresc cele ale cromozomilor de sex — creşte incidenţa femeilor *XXX* şi a bărbaţilor *XXY.* Deficitul se accentuează paralel cu creşterea numărului de cromozomi de sex. Astfel, înapoierea mintală este practic constantă la femeile *XXXX* şi *XXXXX.* La fel de interesantă a fost şi observaţia că deficitul mintal este influenţat şi de numărul cromozomilor Y. De pildă, un bărbat *XXYY* are un coeficient de inteligenţă mai mic decît unul *XXY.*

Prin aspectul ei dramatic şi prin numeroasele ei consecinţe, înapoierea pune multiple întrebări. Se va ameliora sau nu inteligenţa copilului ; va rămîne un accident sporadic sau doar primul dintr-o serie... ?

Fireşte, s-au dat răspunsuri şi s-au căutat soluţii cu mult înainte de a se cunoaşte geneza tulburării.

în orice caz, genetica este obligată să participe la orice efort care poate reduce frecvenţa tulburării mintale.

Ce vor aduce anii următori în această privinţă ? S-ar putea să se descopere o cale de a determina prezenţa sau absenţa unei viitoare deficienţe mintale din primele săp- tămîni de viaţă. Rezultatele ar fi remarcabile, indiferent de intensitatea eforturilor necesare.

MÜLLER VISEAZĂ

Descoperitorul efectului mutagen al razelor roentgen, H.J. Müller, a crezut întotdeauna că frecvenţa bolilor ereditare va creşte considerabil, dincolo de

punctul critic care permite supravieţuirea speciei noastre. Nu era, firește, nici primul, nici ultimul dintre biologii care credeau că omenirea va dispare într-un „apocalips genetic", ca să-i folosesc expresia. Surprinzător, Müller nu cere să se reducă sursele mutagene sau să se elimine factorii mutageni indispensabili civilizaţiei noastre, ci s|f se introducă pe scară largă fecundaţia artificială. Donorii ar urma să fie marile spirite ale lumii noastre. Celulele lor germinale ar urma să fie congelate şi utilizate după dispariţia do- norilor.

Sugestia lui, în flagrantă contradicţie cu principiile morale ale ştiinţei, este în totală contradicţie şi cu concluziile geneticii.

Mai întîi geniul este, în primul rînd, rezultatul unei combinaţii favorabile şi nerepetabile de gene. Apoi, nu este deloc exclus ca fiecare donor să fie purtătorul unor mutaţii recesive cu efecte detrimentale în formă homo- zigotă, la fel ca oricare alt reprezentant al speciei noastre. Despre acest lucru am mai vorbit. în sfîrşit, nu se ştie cert dacă nu cumva congelarea va antrena apariţia unor mutaţii.

Programul genetic al lui Müller este o utopie, care n-ar fi fost niciodată discutat, dacă autorul ei n-ar fi fost unul dintre pionierii geneticii moderne. Nimeni nu 1-a luat în serios, deoarece, aşa cum s-a spus de numeroase ori, un program de protecţie biologică a populaţiilor umane, bazat pe cunoaşterea inadecvată a geneticii, poate fi la fel de periculos, ca şi radiaţiile ionizante.

O altă „sugestie" a fost avansată de F. Crick, în 1962. Este vorba despre F. Crick, unul dintre descoperitorii structurii elicoidale a ADN-ului. Conform f)propunerii" lui, numai un număr redus de indivizi ar avea dreptul să se reproducă. Sugestia lui a fost violent criticată. Iată ce scria geneticianul elveţian D. Klein : „Trebuie să regretăm că un om de ştiinţă cu un asemenea renume, nu numai că arată o consternantă naivitate, dar nici n-a tras învăţăminte, din sinistrele acţiuni naziste, gravate în toate amintirile".

MAREA DISCUŢIE

în 1961 s-a descoperit cu totul întîmplător, un bărbat cu doi cromozomi Y. Observaţia era greu de interpretat, deoarece purtătorul Y-ului suplimentar era normal din punct de vedere biomedical. Se părea că prezenţa unui *Y* în plus nu are efecte negative.

In 1965, o echipă de citogeneticieni scoţieni urmărea relaţia dintre cariotipul *XXY* — bărbaţi cu un cromozom *X* în plus — şi înapoiere mintală printre delincvenţii insti- tuţionalizaţi. Se presupunea că se va găsi un procent relativ mare de asemenea bărbaţi. Spre surprinderea echipei, în seriile cercetate exista un procent destul de mare de bărbaţi YY (3,5%). In goană după publicitate, s-a anunţat descoperirea „cromozomului criminalităţii". A urmat, aşa cum era şi firesc, o „maree" de studii, în numeroase colţuri ale lumii. In cele mai multe dintre ele, numărul de bărbaţi YY era superior celui găsit în serii neselecţionate.

In jurul temei, majoră, neîndoielnic, prin implicaţiile ei sociale, morale... s-au strîns specialişti din cele mai variate domenii, iar presa de senzaţie din ţările occidentale au urmărit dezbaterile cu aviditate şi nu întotdeauna cu suficient spirit critic.

Să vedem însă ce se ştie despre bărbaţii YY.

Ca anomalie cromozomială, ca şi alte aberaţii cromozomiale, are o frecvenţă de circa l,2%o, iar imensa majoritate a bărbaţilor YY sînt aparent normali. Sînt deseori mai înalţi decît media populaţiei, 50% dintre ei au peste 184 cm înălţime — în Marea Britanie numai 10% dintre bărbaţi ating o asemenea înălţime. Coeficientul lor de inteligenţă este, de cele mai multe ori, normal. S-au descris şi bărbaţi YY cu coeficient de inteligenţă ridicat, dar în acelaşi timp, printre delincvenţi procentul de bărbaţi YY este mai mare decît cel aşteptat teoretic.

Se poate oare susţine, pe baza acestor fapte, că bărbaţii YY sînt predispuşi la delicvenţă ?

Din punct de vedere genetic, răspunsul este categoric nu. In acest sens, iată rezultatul unei cercetări făcute la Copenhaga. Witkin şi Mednick au selecţionat 4 558 de bărbaţi înalţi de 184 cm sau mai mult, născuţi între 1944 şi 1947. Toţi cunoşteau scopul cercetării şi toţi au acceptat să coopereze. în final, cei doi geneticieni aveau cariotipul unei serii constituită din 4 139 de bărbaţi. 12 dintre ei erau YY (2,8‰, mai mare decît cea găsită în alte regiuni ale lumii). Studiul a continuat. S-a cercetat trecutul fiecăruia dintre cei 12 Y Y şi s-a văzut că 5 dintre ei au fost implicaţi într-o acţiune judiciară pentru delicte minore. Delictul cel mai grav — pălmuirea unei femei.

Concluzia este clară : nu există nici C? relaţie între prezenţa unui Y suplimentar şi comportamentul antisocial. Concluzia este susţinută şi de rezultatele unor cercetări făcute în Scoţia. Ele au demonstrat că imensa majoritate a bărbaţilor YY sînt perfect integraţi social.

DISPARIŢIA TULBURĂRILOR MINTALE

Există puţine capitole atît de neclare în medicină, şi poate de aceea atît de controversate, ca acela al tulburărilor mintale.

Tradiţional, acest domeniu cuprinde nevrozele, psihozele şi bolile psihosomatice. Cele mai impresionante sînt psihozele, acele dereglări profunde ale proceselor mintale, cu un evantai dureros de mare de manifestări clinice.

Dintre ele vom discuta doar schizofrenia. Opţiunea nu este întîmplătoare. Ea este una dintre marile enigme ale medicinii şi una dintre temele favorite ale geneticii[63].

Schizofrenia este o boală extrem de veche, poate la fel de veche ca şi primele comunităţi umane. Cert, este cunoscută la toate populaţiile, indiferent de gradul lor de civilizaţie, chiar dacă se pierd în jungla africană sau în pădurile

63 **Pamfil, Ed., Ogodescu D., *Psihozele*, Edit. Facla, Timişoara, 1976.**

Amazoniei ori în marile metropole ale lumii. Frecvenţa ei n-a crescut, se pare, în ultimii 50 de ani.

Geneticienii ştiu mult, şi totuşi puţin, despre schizofrenie. Ştiu că se întîlneşte la 0,15—1% din populaţia Europei occidentale şi a Statelor Unite. In cîteya populaţii izolate din Suedia şi din Japonia, incidenţa a ajuns la valori surprinzător de mari. Astfel, în cîteva sate din nordul Suediei, precum şi în cîteva sate de munteni din Japonia, [2] — d i n întreaga populaţie are schizofrenie [64].

Este neîndoielnic că apariţia bolii implică un important factor ereditar. Aşa se explică concordanţa ridicată întîlnită în toate grupele de gemeni monozigoţi studiate pînă acum. Ea oscilează între 29 şi 88%, printre femei, şi 23—67%, printre bărbaţi. în seriile de gemeni dizigoţi, concordanţa este semnificativ mai mică — sub 10%, printre bărbaţi, şi sub 20%, printre femei. Rata de concordanţă dintre gemenii monozigoţi şi dizigoţi variază între 3:1 şi 6:1. Concordanţa este corelată cu severitatea bolii. Cu cît tulburarea este mai gravă cu atît este mai mare rata de concordanţă (70%). Cînd unul dintre gemeni are o formă uşoară, concordanţa este relativ mică 20%. Niciodată însă ea nu ajunge la 100%. Aceasta înseamnă că tulburarea nu apare decît în anumite condiţii de mediu.

O altă temă de cercetare, făcută printre alte ţări şi în Danemarca, se referă la studiul mai multor mii de copii adoptaţi, din care s-au selecţionat cei cu schizofrenie. S-a format şi o serie de control, constituită din copii adoptaţi, dar sănătoşi. Apoi s-a urmărit frecvenţa schizofreniei printre părinţii biologici şi adoptivi ai ambelor grupe de copii. Premisa de la care s-a pornit era clară. Dacă ereditatea este mai importantă decît mediul, atunci frecvenţa bolii va fi mai mare printre părinţii biologici decît printre cei adoptivi ai copiilor schizofrenici şi va fi la fel de mare printre rudele adoptive ale copiilor schizofrenici şi ale copiilor din seria de control. Dacă mediul este mai important, atunci schizofrenia va fi întîlnită mai des printre rudele adoptive decît printre cele biologice ale copiilor schizofrenici. Faptele n-au lăsat nici un dubiu : copiii cu schizofrenie provin deseori din părinţi biologici schizofrenici[65].

Apariţia schizofreniei implică, aşadar, o vulnerabilitate ereditară. După toate probabilităţile, nu este vorba de o singură mutaţie genică, deşi presupunerea a fost susţinută, la adăpostul unor argumente nu lipsite de soliditate, ci mai curînd de o anumită constelaţie nefavorabilă de gene, dublată de circumstanţe mezologice la fel de puţin propice.

Vom continua să plutim în atmosfera neclară a ipotezelor, atîta vreme cît nu se va găsi defectul biochimic primar. Mereu mai mulţi psihiatri şi biochimişti cred că o parte cel puţin, dintre tulburările mintale ar putea fi efectul unei simple erori de metabolism.

---

64 ***J. M. Lalouel, Concentrations locales d'affections héréditaiers rares, L'Expansion, Paris, 1970.***

65 **Hosenthal, D., *Genetic Theory and Abnormal Behavior,* McGraw Hill, New York, 1970.**

Chiar dacă defectul va fi găsit, el nu ne va explica de ce schizofrenia este totuşi frecventă. Răspunsul aparţine geneticii.

Teoretic, există doar două mecanisme care ar putea elucida fenomenul :

— apariţia în fiecare generaţie a unui număr imens de mutaţii genice specifice ;

— heterozigoţii au un avantaj selectiv.

Prima ipoteză este cu totul improbabjlă. Cea de-a doua este posibilă. în 1964, Andrew Huxley sugera că heterozigoţii genei pentru schizofrenie rezistă mai bine nenumăratelor stressuri ale civilizaţiei noastre. Apoi, mamele heterozigote ar avea un sentiment de protecţie mai dezvoltat faţă de copiii mici, decît mamele normale. Implicit, purtătorii vor avea mai mulţi copii, cu mai multe şanse de a supravieţui decît copiii născuţi din mame normale.

Ipoteza este interesantă, dar neconvingătoare. Huxley a pornit de la supoziţia că schizofrenia este condiţionată de o mutaţie recesivă, premisă cu puţine puncte de sprijin. Lipsesc apoi datele demonstrative. Aceasta nu exclude posibilitatea ca purtătorii uneia dintre genele care favorizează tulburarea, să prezinte totuşi un anumit avantaj selectiv. N-ar fi exclus ca factorul favorizant să fi fost activ cîndva şi să fi dispărut sau, există, dar este greu de descoperit.

Oricum, tratamentul şi prevenirea tulburării se înscriu printre preocupările majore ale medicinii.

„MORFINELE" NATURALE

Endorfinele, una dintre cele mai neaşteptate descoperiri ale acestui deceniu, ca multe alte mari descoperiri, s-au născut din întîmplâre. In 1973, S. Snyder, de la spitalul Johns Hopkins, din Baltimore — S.U.A., a detectat pe suprafaţa neuronilor o proteină cu funcţii necunoscute. Ulterior, s-a văzut că ea nu este decît un receptor natural, prin intermediul căruia celulele reacţionează la morfină — este vorba, evident, despre morfinele folosite în medicină. Următoarea întrebare a venit firesc. Dacă neuronii au asemenea structuri, înseamnă că şi organismul produce substanţe similare. Şi, de fapt, ar trebui să le sintetizeze, ca un mijloc de apărare contra durerii. Altfel este greu de presupus că animalele ar fi reuşit să supravieţuiască în medii atît de variate şi atît de puţin favorabile.

Ipoteza a fost verificată aproape imediat. In 1975 au fost descoperite primele două endomorfine. De fapt istoria endorfinelor a început în 1965. Atunci C. Hae Li de la Universitatea din San Francisco a descoperit un polipeptid de 31 de aminoacizi. Cînd s-a studiat secvenţa aminoacizilor s-a observat că ea este doar partea finală a unui polipeptid constituit din 91 de aminoacizi : betalipoproteina. Li n-a bănuit rolul substanţei pe care o descoperise. Stabilise însă că este secretată de glanda hipofiză. S-au identificat apoi alte două endorfine : alpha-endorfinele formate din 16 aminoacizi şi gamma-endorfinele formate din 17 aminoacizi. Şi ele au aceeaşi origine.

In 1975 au fost identificate în creierul uman două lanţuri compuse doar din 5 aminoacizi. Ele nu sînt altceva decît fragmente din beta-endorfine.

Lista nu s-a terminat. Recent s-a identificat alt analgezic natural — anodinina — cu o structură chimică diferită de cea a encefalinelor.

Sîntem în faza întrebărilor. Ştim încă puţin despre endorfine. Ştim că au efecte analgezice. Deosebit de puternice sînt efectele beta-endorfinelor. O cantitate infimă este suficientă pentru a transforma un şobolan într-un animal insensibil la durere. Mai mult, stimularea electrică a anumitor regiuni ale creierului, trunchiul cerebral, substanţa cenuşie ce înconjoară acveductul lui Silvius, sînt suficiente pentru a elimina durerea. Stimularea declanşează eliberarea encefalinelor şi acestea blochează neuronii care intervin în recepţionarea şi transmiterea mesajului dureros. Se .pare că la fel acţionează şi acupunctura — stimulează eliberarea endorfinelor, iar acestea acţionează asupra celulelor nervoase care răspund la sti- mulii dureroşi.

Cu toate acestea, endorfinele ca atare nu vor intra în practica medicală obişnuită, deoarece, ca şi morfinele, provoacă obişnuinţă. Foarte probabil însă, se vor sintetiza substanţe noi, apropiate biochimic de endorfine, care nu vor mai prezenta acest inconvenient major.

In acelaşi timp o echipă de biochimişti a Universităţii din Uppsala (Suedia) au descoperit că lichidul cefalo-ra- hidian al schizofrenicilor conţine o cantitate anormal de ridicată de endorfine. S-a încercat, aşa cum era de aşteptat, şi acţiunea endorfinelor. Rezultatele sînt contradictorii. S-au relatat cîteva succese spectaculoase, dar foarte scurte.

* /

Un optimist, S.Y. Yolles, spunea că în viitori 5 sau 10 ani, numărul medicamentelor capabile să acţioneze asupra creierului se vor înmulţi de 100 de ori. Kahn şi Wiener remarcau că descoperirea felului în care intervin în munca intelectuală compuşii existenţi în creier, va marca începutul unei noi etape în istoria omenirii. Odată ce vom găsi răspunsul la această întrebare, vom începe nu numai să scriem istoria creierului angajat într-un proces de ucenicie a memorizării, de uitare a gîndirilor şi a viselor, ci vom încerca să descoperim, prin cercetări raţionale, agenţii chimici şi medicamentele care ar putea atenua sau controla angoasa schizofrenicilor, pierderile de memorie ale bătrînilor şi lipsa de iniţiativă a copiilor întîrziaţi mintal.

CAPITOLUL 6

DRUMURILE EVOLUŢIONISMULUI

La începutul secolului trecut, evoluţionismul plutea în aer. La sfîrşitul aceluiaşi veac, era o certitudine. începuse cu „Philosophie zoologique" (1809) a lui J.B. Lamarck şi culminase cu „Originea speciilor" (1859) a lui Ch. Darwin.

„-«Philosophie zoologique» este — scria E. Haekel, în 1868 — prima expunere rezonabilă împinsă strict pînă la ultimele consecinţe ale doctrinei genealogice." [66] Fără îndoială aşa este.

Sigur, lamarckismul este plin de greşeli. După Lamark, natura a creat spontan numai organismele cele mai inferioare — infuzorii. Apoi, succesiv, au apărut toate celelalte animale. La capătul acestei „scări a naturii" erau mamiferele. Deosebirile dintre specii sînt condiţionate de mediul lor ; ceea ce un individ cîştigă sau pierde în cursul vieţii sale, transmite descendenţilor. Iată cum descrie Lamark acest proces : „Dar marile schimbări ale mediului antrenează o schimbare a nevoilor animalelor şi asemenea schimbări ale necesităţilor antrenează, necesar, noi acţiuni. Or, dacă noile nevoi devin constante sau foarte durabile, animalele cîştigă obiceiuri noi, care sînt la fel de durabile ca şi nevoile care le^au generat." Este celebra teorie a caracterelor cîştigate, teorie pe care avea s-o îmbrăţişeze şi Ch. Darwin.

Lamark a fost violent criticat chiar şi în cursul vieţii lui. Apoi a fost uitat şi redescoperit. Cu toate acestea, lamarckismul a rămas pe alocuri, îndeosebi în Franţa, pînă destul de recent doctrina cu cei mai mulţi adepţi. A fost nevoie de „explozia" geneticii pentru ca ultimii lamarc- kişti să dispară din arena ştiinţifică.

REVOLUŢIA DARVINISTA

Lewontin (1975), într-o sinteză care, se pare, marchează o nouă etapă în istoria evoluţionismului, încerca să definească „momentul Darwin". El spunea că Darwin „a înlocuit o teorie metafizică cu o teorie materialistă : evoluţia este transformarea variantei între indivizi în variante între grupe"

Cu „Originea speciilor", lucrarea capitală a lui Darwin, începe evoluţionismul modern. Aceasta nu înseamnă că Darwin a descoperit evoluţia. Nu. Ideea circula de mult. Aşa cum reaminteşte G. R: Taylor (1963), în 1813, trei medici — Wells, Prichard şi Lawrence — au emis teoria selecţiei naturale. Tot ei au negat transmiterea caracterelor cîştigate. Lawrence afirma că rasele umane provin din mutaţii. încetul cu încetul atmosfera ştiinţifică a primei jumătăţi a secolului trecut începe să clocotească de nelinişte. In 1830, G. Lyell publica „Principii de geologie", prima tentativă de a atribui Pămîntului o origine naturală. Aşa cum spunea Taylor, „Lyell i-a făcut cadou lui Darwin timpul, acest timp în cursul căruia se pot elabora lentele procese ale selecţiei naturale" [67]. Nu numai atît. Lyell credea că speciile pot dispare. Puţin mai tîrziu, în 1846, L. Agassiz — unul dintre elevii lui G. Cuvier — demonstra că nordul Europei a fost cîndva acoperit cu gheţari. Numai aşa se explica prezenţa urşilor de peşteră şi a rinocerilor lînoşi în peşterile din Alpi. Ciudată personalitate ! Agassiz a trecut pe lîngă evoluţie şi n-a reuşit s-o înţeleagă. A rămas un creaţionist, dar de o factură aparte. După părerea lui, Dumnezeu a recreat lumea de mai multe ori,

66 **Haekel, E., *Prefață la „Philosophie zoologique",* Paris, Scheicher, Frères, 1907, p. 1.**

67 **Taylor, G. R., *Histoire illustrée de la biologie,* Paris, Hachette, 1963, p. 144.**

dar de fiecare dată a pornit din punctul în care a lăsat-o, „în aşa fel încît a ameliorat progresiv fiinţele, pînă cînd a atins scopul final, omul făcut după imaginea lui Dumnezeu"

în 1859 a apărut, deci, „Originea speciilor", pe un teren pregătit de cîteva decenii de dispute teoretice. Darwin, întors din lunga lui călătorie în jurul lumii, entuziasmat de observaţiile făcute, chinuit de incertitudini, a intuit rolul selecţiei naturale citind lucrarea „Studiul asupra principiilor populaţiei" (1798) a lui Malthus. Era o variantă a unei concepţii emise cu mult înainte de Lawrence. Cert, Darwin a pornit de la Malthus. Aceasta se întîmplă în 1837. Dacă în fiecare generaţie se nasc mai mulţi indivizi decît pot supravieţui, atunci în fiecare moment există o concurenţă între membrii populaţiei. O parte dispar, iar o parte — cum ar putea fi altfel ? — continuă să se înmulţească. Nu cumva, s-a întrebat Darwin, indivizii care supravieţuiesc au anumite caractere — de conformaţie, de funcţionare sau de comportament — care le conferă un avantaj în lupta pentru supravieţuire ? Da... era singurul răspuns posibil. Darwin şi-a continuat raţionamentul. Caracterele avantajoase sînt transmise generaţiei următoare. Şi astfel vor supravieţui preferenţial cei mai avantajaţi. In timp are loc o modificare lentă al cărei rezultat va fi o nouă specie.

Selecţia naturală are rolul marelui judecător. Ea hotărăşte cine va muri şi cine va supravieţui. Ea face exact munca selecţionerului care alege animalele utile. Aşa cum spunea Rostand (1945), „ceea ce în natură înlocuieşte omul este moartea" [68].

După părerea lui Darwin, caracterele avantajoase au o dublă origine. Unele sînt înnăscute ; altele sînt cîştigate de organism sub influenţa condiţiilor de mediu. Darwin n-avea altă opţiune decît să-1 urmeze pe Lamarck. Poate că avea dreptate Rostand, cînd spunea că Darwin nu acorda prea multă importanţă genezei diversităţii individuale, „ea era un fapt de experienţă" [69].

1858. Darwin continua să lucreze la „Originea speciilor". Redacta încet, conştient de toate consecinţele pe care avea să le aibă ideile lui. Atunci a primit, de la un naturalist aproape necunoscut, Alfred Rüssel Wallace, un memoriu şocant. Era o sinteză a teoriei darviniste. Ciudată coincidenţă ! Doi oameni, la mii de kilometri unul de altul, ajung la acelaşi rezultat. Amîndoi au plecat de la aceleaşi idei. Iată cîteva rînduri din scrisoarea lui Wallace : „Numărul de animale care mor în fiecare an trebuie să fie imens şi, cum existenţa fiecărui individ depinde de el însuşi, cei mai slabi, adică cei mai tineri, bolnavii, trebuie să dispară, în timp ce cei mai sănătoşi şi cei mai viguroşi, fiind cei mai capabili să-şi procure hrana, sînt singurii care îşi pot prelungi viaţa. Este, cum spuneam, o luptă pentru existenţă, în care fiinţele cele mai puţin perfecte trebuie întotdeauna să moară"... în alt paragraf, Wallace adaugă : „Am arătat că printr-o lege generală — a naturii — anumite varietăţi tind să se

68 **Rostand J.,** ***Esquisse d'une histoire de: la biologie*****, Paris, N.R.F., 1945, p. 144.**

69 **Rostand J., op. cit., p. 147.**

îndepărteze din ce în ce mai mult de tipul primitiv, progres căruia nu avem nici un motiv să-i stabilim limite definite. Acest progres cu paşi lenţi în direcţii diverse, întotdeauna inclus şi echilibrat de condiţiile necesare de existenţă poate, credem, fi urmărit destul de departe pentru a explica toate fenomenele prezentate de fiinţe, succesiunea lor şi extincţia lor în ;trecut şi toate modificările extraordinare de formă, de i Lstinct şi obicei pe care le prezintă." [70]

Darwin a fost uluit. Sub presiunea celor doi prieteni, Lyell şi Hooker, cele două lucrări ; memoriul lui Wallace şi un rezumat dintr-o schiţă scrisă de Darwin în 1844, sînt prezentate împreună la Societatea linnéeanâ din Londra. Darwin şi-a păstrat prioritatea, iar Wallace a fost fericit că a avut şansa de a fi fost alături de marele său compatriot. „Originea speciilor" a fost primită cu entuziasm şi cu proteste violente. Lîngă el s-au găsit G. Lyell, A. Huxley, E. Haeckel. Paginile evoluţionismului se scriu mereu mai frecvent, mereu mai entuziast. După lungi ezitări, în 1871, Darwin publică „Originea omului şi selecţia sexuală". De fapt, era doar o extindere a ideii fundamentale a evoluţiei, prin care se susţinea că strămoşii omului sînt maimuţele.

A trecut un secol de la apariţia „Originii speciilor". Intre concepţia lui, larg explicată, şi în literatura noastră (Botnariuc, 1961)[71] şi concepţiile moderne despre selecţia naturală există diferenţe, de aceea e timpul să analizăm mai lucid semnificaţia cărţii. Nu s-au exagerat oare meritele lui Darwin ? Ideile sînt împărţite.

Taylor (1963), despre care am mai vorbit, este foarte sever în această privinţă. După părerea lui, Darwin :

— „n-a propus teoria evoluţiei. Ea era larg răspîndită de mai mulţi ani şi era admisă de toţi, cu excepţia bisericii şi a claselor pioase" ;

— „n-a descoperit noţiunea de selecţie naturală... ea fusese emisă de Lawrence şi de alţii"... ;

— „n-a demonstrat într-o manieră decisivă că selecţia naturală era agentul evoluţiei...." ;

El a făcut însă sinteza unei mase de informaţii arătînd

că :

— „ele erau compatibile cu ideea de evoluţie" ;

— „cea mai mare parte dintre ele erau compatibile cu ideea de selecţie naturală". [72]

G.R. Taylor are parţial dreptate. Dar numai parţial. „Originea speciilor", cu toate lacunele ei, a pus bazele evo- iuţionismului şi noi trăim încă în conul ei de lumină. Sigur, mecanismul evoluţiei, aşa cum a fost conturat fie în „Originea speciilor", fie mai tîrziu, este, în parte cel puţin, depăşit. N-ar fi oare nedrept să-i cerem lui Darwin să fi elucidat evoluţia, cînd acum avem încă numeroase incertitudini ?

---

70 **Rostand J., op. *cit.,* p. 154.**

71 **Botnariuc, N., *Din istoria biologiei generale,* Edit. ştiinţifică, Bucureşti, 1961.**

72 **Taylor, G. R., op. *cit.,* p. 178.**

CONTEMPORANUL IGNORAT

In timp ce lumea europeană discuta „Originea speciilor", un obscur călugăr morav, Gregor Mendel, publica într-o revistă anonimă rezultatele unor experienţe care aveau apoi să zguduie biologia. Cercetările lui aduceau răspunsul la multe dintre întrebările pe care le ridica Darwin.

Mendel a avut perspicacitatea de a fi ales exact metoda care îi trebuia — singura care putea aduce informaţiile pe care le aştepta sau le bănuia. Şi a avut Äbdarea să urmă- re ase ă 8 ani efectele experienţelor lui, capodopere de imaginaţie şi logică.

El a făcut ordine în cel mai misterios cîmp al vieţii, al eredităţii. Prin el a dispărut atmosfera de naivitate care domnea în biologie, prin el în biologie a pătruns rigurozitatea experimentării.

Mendel a impus două legi :

- legea disjuncţiei caracterelor ;
- legea independenţei caracterelor.

Totul pare perfect în experienţele lui Mendel. A încrucişat două plante care se deosebeau doar printr-un singur caracter şi a remarcat că în generaţia următoare reapar în anumite frecvenţe trăsăturile parentale. Există deci două tipuri de celule germinale, iar caracterele sînt independente. Este singura explicaţie posibilă. Chiar dacă se încrucişează plante diferite prin două caractere, rezultatele sînt aceleaşi.

Mendel descompunea universul ereditar în unităţile lui componente. Ceeâ ce se transmite este — uluitoare idee ! — o serie de caractere, de la unul sau de la celălalt părinte şi nu un ansamblu indivizibil, aşa cum au crezut toţi predecesorii lui.

„Capriciului, care pînă atunci părea caracterul esenţial al .eredităţii, i se substituia o regularitate perfectă, previzibilă." [73]

Şi totuşi, matematicianul englez Fischer a arătat că Mendel şi-a corectat rezultatele pentru a obţine valorile pe care le aştepta. Chiar dacă a fost aşa, Mendel a intuit genial modul de transmitere al caracterelor.

Mendel a introdus hazardul în genetică. Numai succesiunea Darwin şi apoi Mendel a făcut ca selecţia naturală să fie considerată factorul major al evoluţiei. Ce s-ar fi întâmplat dacă ar fi apărut întîi Mendel şi dacă, bineînţeles, lucrarea lui ar fi fost acceptată imediat ? întrebarea şi-a pus-o. A. Jacquard (1975). Răspunsul 1-a adus tot el. „Şocul ar fi constat în revelaţia rolului hazardului. Cercetările ar fi scos în relief consecinţele acestei intervenţii şi ar fi arătat că o mare parte din observaţii ar fi fost explicate de ele. Considerarea efectelor selecţiei naturale ar fi fost, bineînţeles, necesară, dar ca un complement."

---

73 ***Coullery M., Histoire des sciences biologiques, în Histoire de la Nation française, de G. Hanotaux, Plon-Nourrit, Paris, 1924, p. 184.***

Darwin, ca şi Lamarck, ca şi majoritatea contemporanilor săi, considerau ereditatea caracterelor cîştigate un fapt cert. Prezumţia a fost acceptată, ca atare, pînă la sfîrşitul secolului. Atunci, A. Weismann a publicat o teorie de o simplitate derutantă, anume a continuităţii plasmei germinative. El diferenţia în organism două constituente : soma — celulele corpului —, şi germenul — celulele reproducătoare. Cele două formaţiuni sînt independente. Era. o teorie încărcată de semnificaţii inedite. Ea implica o concluzie excepţională pentru teoria evoluţionistă — caracterele cîştigate nu sînt transmisibile. Din acest moment întreaga biologie înţelegea că modificările ereditare sînt expresia alterărilor germenului.

La începutul secolului al XX-lea, biologia era dominată de trei mari şcoli :

— neodarvinismul. Asupra acestui termen nu există un consens. De aceea vom adopta punctul de vedere al lui G. G. Simpson (1963). După părerea lui, neodarvinismul a păstrat din darvinism numai selecţia naturală. Ea a eliminat toţi ceilalţi factori, în mod deosebit ereditatea caracterelor dobîndite [74] ;

— neolamarckismul. A pus pe primul plan ereditatea caracterelor cîştigate şi a minimalizat sau a exclus importanţa selecţiei naturale şi a muitaţiei. El a dispărut ulterior din gîndirea biologică. Totuşi, supravieţuirea lui, atît de îndelungată, nu este total nejustificată, privită istoric. Pînă la apariţia geneticii moderne era foarte greu de înţeles cum au reuşit mutaţia şi selecţia să creeze organe atît de complexe, ca ochiul sau creierul. Era nevoie de un salt de gîndire pentru a accepta ceea ce iniţial părea improbabil — hazardul. Şi, fireşte, n-a fost uşor. Poate aşa se explică apariţia unor noi variante neolamarckiste. în Franţa, Giard, Bonnier, Houssay sau Wintrebert au promovat — în plină efervescenţă a geneticii moleculare — teoria lamar- ckismului chimic. Gena ar semăna cu un, anticorp fixat pe cromozom. Ea are menirea de a apăra Organismul faţă de toţi agenţii agresivi din mediu. Gena „nu mai este agentul eredităţii, ci instrumentul protoplasmei în ereditate". Şi lamarckismul — aceasta este surprinzător — a avut adepţi chiar atunci cînd era cert că modificările câştigate nu pot fi ereditare [75] ;

— mutaţionismul consideră că singura cauză a evoluţiei sînt mutaţiile. Mutaţiile — termenul este modern — au fost cunoscute şi de Darwin şi de predecesorii lui. Ei le-au acordat o semnificaţie minoră. Mutaţionismul, ca şi neodarvinismul, contesta realitatea caracterelor cîştigate.

Aceste trei teorii erau, în primele două deceiiii ale secolului, „principalele, dacă nu cumva singurele, alternative de explicaţie a evoluţiei. Ele au în comun faptul că sînt naturaliste" [76].

Dar nici neodarvinismul, nici mutaţionismul nu sînt suficiente. Oricum, ele nu oferă o explicaţie satisfăcătoare a evoluţiei. Pentru neodarvinişti, evoluţia

74 **Simpson G. C., *This View of Life. The World of an Evolutionist,* Harcourt, Brace-World Inc., New York, 1963.**

75 **Théodoridès, J., *Histoire de la biologie,* P.U.F., Paris, 1971, p. 118.**

76 **Simpson, G. C., op. cit., p. 16.**

este produsul succesului reproductiv inegal al'indivizilor. Cei care au o structură genetică avantajoasă, au mai mulţi copii şi, deci, mai multe şanse de a transmite genele favorabile decît cei care n-au aceeaşi structură. Ea este corectă. Lărgită, în alt context teoretic, rămîne şi acum unul dintre factorii majori ai evoluţiei.

Mutaţionismul introduce un punct de vedere nou — hazardul. Mutaţiile sînt produsul întâmplării şi întâmplarea favorizează evoluţia sau eventual extincţia. Mutaţia singură nu generează însă specii noi. Nu poate.

Evoluţia mutaţionistă este o evoluţie fără direcţie. Şi iată de ce :

– mutaţiile cu efecte fenotipice evoluţioare sînt evenimente rare. Cele mai multe dintre ele au consecinţe minore, dacă ne gîndim la diferenţele dintre specii ;

– mutaţiile cu consecinţe fenotipice sînt de obicei de- trimentale ;

– organismul este o unitate integrată. Fiecare sistem metabolic a fost verificat în cursul evoluţiei şi păstrat, de aceea, ca atare. Orice alterare poate să antreneze tulburări biochimice grave şi în cele din urmă dispariţia organismului ;

— deoarece mutaţiile sînt întîmplătoare, ele nu pot asigura singure adaptarea la mediu.

EVOLUŢIONISMUL MODERN

A fost de la început o sinteză. Darwin a adus conceptul de selecţie naturală, iar Hugo de Vries pe cel de mutaţie. De Vries a formulat teoria evoluţiei prin mutaţie. Aproape dintr-o dată evoluţia se înălţa pe un fundament solid de fapte.

La începutul secolului se admitea că evoluţia este condiţionată de variaţii continue, de variaţii discontinue şi de selecţia naturală. Descoperirea genelor a împins evoluţio- nismul pe căi noi. Se conturau primele metode pentru studiul frecvenţei genelor. Fischer (1930), S. Wright (1931) şi G. Haldane (1932) au înţeles că evoluţia înseamnă schimbarea frecvenţei genelor şi că ea este produsul interacţiunii unor serii de factori — mutaţie, procese genetice întîmplătoare, migraţie şi selecţie naturală.

Aproape în acelaşi timp, Morgan a făcut joncţiunea între faptele mendelismului şi ipoteza cromozomică sau, cu alte cuvinite, a arătat că unităţile ereditare sînt localizate pe cromozomi[77].

Marile realizări ale geneticii au început odată cu cea de-a doua jumătate a secolului al XX-lea. Este o urmare directă a geneticii moleculare, a citogeneticii şi a matematicii.

MUTAŢIILE

Geoffroy Saint-Hilaire, în prima jumătate a veacului trecut (1839), insista asupra faptului că monstruozităţile — le numim astăzi malformaţii congenitale — apar brusc şi au uneori caracter ereditar. A fost şi mai surprins cînd a

77 **Stugren B., *Evolutionismul în secolul al XX-lea*, Edit. politică, Bucureşti, 1969.**

constatat că malformaţiile unei specii oarecare sînt prezenţe normale în alte specii. /

De aici pînă la ideea că malformaţiile sînt urmarea unei anomalii (genetice) apărute cîndva printre strămoşi nu mai era decît o problemă de curaj. Trebuia să vină cineva cu o asemenea supoziţie. Naudin, cîteva decenii mai tîrziu, se apropie de soluţie. „Nu ştim ce s-a petrecut în timpurile îndepărtate, dar experienţa şi observaţia ne învaţă că în epoca actuală anomalii 1 e uşoare sau profunde se produc brusc şi fără nici o formă de tranziţie între ele şi forma veche." [78]

Şi Darwin a citat numeroase variaţii ereditare bruşte, care ar sta la baza multor rase de animale domestice.

Istoria mutaţionismului a început însă cu, Hugo de Vries. El este cel care a introdus şi termenul de mutaţie. Istoria descoperirilor lui demonstrează că, uneori, fapte eronat interpretate duc la concluzii corecte. Să reamintim succint istoria acestei idei. în 1886, de Vries a găsit în jurul Amsterdamului o colonie sălbatică a plantei *Oenothera lamarckiana.* Alături de specia tip se găseau forme necunoscute, pe care le-a considerat specii noi. Era cea mai firească poziţie pentru sfîrşitul secolului trecut. Pentru a-şi verifica concluziile, ar însămânţat, un an mai tîrziu, O. *lamarckiana* în grădina botanică din Amsterdam şi a văzut apărînd specii „noi". Pentru prima dată în istoria vieţii, speciile se „năşteau" sub ochii unui observator. Nu una, ci o multitudine. Contemporanii lui au fost uluiţi. De Vries încerca să impună o noutate revoluţionară — speciile nu se formează lent, prin transformări imperceptibiile, ci brutal şi rapid.

De Vries s-a înşelat. Ceea ce a văzut nu erau specii noi, pentru că, aşa cum s-a demonstrat mai tîrziu, ele generau uneori şi o anumită proporţie de *O. lamarckiana.* Speciile lui erau de fapt forme cu modificări cromozomiale. In *O. lamarckiana* distribuţia cromozomilor asculta de legi speciale care aduc explicaţia „straniilor" fenomene descoperite de. de Vries.

Mutaţia devine una dintre marile pasiuni ale geneticii, îi datorăm lui Morgan primele dovezi concludente. în 1910 el a observat prima musculiţă *(Drosophila)* cu aripi anormale. în anii următori numărul mutantelor s-a amplificat. El şi colegii lui au descris mai mult de 400. Ele afectau organele cele mai diverse, de la forma abdomenului, la dimensiunile aripilor. N-a fost greu să se stabilească caracteristicile lor principale. Iată-le aşa cum au fost menţionate în genetica clasică : apar brusc şi îşi manifestă de la început toate efectele ; pot afecta toate organele sau toate procesele metabolice ; consecinţele sînt extrem de variate, de la diminuarea cantităţii de enzimă pînă la lipsa unui organ — ca atare unele trec practic neobservate, iar altele antrenează moartea purtătorilor.

78 **Guyénot E., *L'origine des éspéces,* Presse Univ., France, 1966.**

Mutaţia nu este atributul unei specii sau unei populaţii. Au apărut odată cu formarea primei celule (de fapt ea însăşi este rezultatul unui mare număr de tentative, de eşecuri) şi vor exista atîta timp cît vor exista organisme.

DIN NOU DESPRE MUTAŢII

Remanierile cromozomiale au constituit poate punctul

cheie al speciaţiei. Ele au permis izolarea unui grup. Diferenţierea lui în timp, apariţia acelor caractere care îi conferă statutul de specie, implică intervenţia suplimentară a altor factori. Acum intervin mutaţiile genice. De aceea sîntem tentaţi să vorbim de două fenomene evolutive, de evoluţia cromozomilor şi de evoluţia genelor.

Rămîne oare mutaţia genică materialul brut al evoluţiei, aşa cum au crezut foarte mult timp geneticienii ? Iată una din marile frămîntări ale geneticii, una dintre întrebările al căror răspuns ne permite să vedem dintr-un unghi nou destinul nostru ca specie.

Ce înseamnă oare mutaţia ? Despre ea am vorbit mai mult la capitolul „Drumurile geneticii umane". Acum vom face doar o scurtă analiză de pe poziţiile evoluţionismului. Mutaţia este o eroare în transmiterea informaţiei ereditare. Din punct de vedere evoluţionist, este „sursa fundamentală a modificărilor evoluţionare" aşa cum spunea cîndva Dobzhansky (1964). Tot el scria mai departe că „mutaţia este unul dintre determinanţii principali ai statutului evo- luţionar al umanităţii" [79].

Dobzhansky exprima punctul de vedere al epocii lui. Acum ceva mai mult de un deceniu se credea că mutaţia şi selecţia sînt factorii majori ai transformărilor. Parţial este aşa.

Mutaţia este un eveniment fortuit şi nedirecţionat. Apare oriunde, pe orice locus, sub influenţa factorilor de mediu sau spontan. Nu are nici un scop. Apare, indiferent de consecinţe, dar destinul ei depinde de urmări. Imensa lor majoritate, judecind după manifestările fenotipice — discutăm mai departe părerile geneticii clasice —, au efecte detrimentale şi de aceea vor fi eliminate (odată cu purtătorii lor).

Puţini puneau la îndoială aceste supoziţii. Cu toate acestea se trecea uşor pe lîngă cîteva mari rezerve. Cum poate mutaţia întâmplătoare să genereze organisme atît de complicate şi atît de bine adaptate la mediu ? P. G. Gras- sé — ca şi mulţi alţi biologi — se îndoia că întâmplarea este prima cauză majoră a evoluţiei. Partizanii întâmplărilor fericite şi constant reînnoite generează o altă finalitate — aceea a unei şanse perpetue.

Se putea totuşi, deoarece evoluţia a avut nevoie de un timp uriaş, iar mutaţiile sînt destul de frecvente. Morch, un genetician danez, a studiat incidenţa acondro.plaziei într-o mare serie de nou-născuţi (94 000) şi a găsit 8 copii anormali. Calculînd, a ajuns la concluzia că la fiecare milion de celule germinale, produse de o persoană normală, 42 au mutaţia pentru

79 **Dobzhansky, Th., op. *cit.,* p. 46.**

acondroplazie. In medie, rata de mutaţie a celor mai multe gene, care Antrenează tulburări ereditare, variază între 1 şi 10 000 de celule sexuale şi 1 şi 100 000 de celule sexuale. Cam aceeaşi este rata de mutaţie şi la drosofilă. S-a sugerat însă că aceasta este rata de mutaţie a genelor care produc tulburări grave şi că rata de mutaţie a genelor cu efecte minore ar fi de cel puţin cinci ori mai mare.

Mutaţiile au constituit — se afirmă şi afirmăm şi noi — materia primă a evokiţiei, aluatul din care s-a zămislit întreaga diversitate a lumii. Mutaţiile sînt întâmplătoare, dar nu intră în permanenţa genetică a speciei decît dacă sînt utile, dacă asigură purtătorilor un avantaj selectiv sau dacă sînt neutre, fără să confere purtătorilor nici un avantaj şi nici un dezavantaj selectiv[80].

Odată înscrise în universul genetic al individului, „accidentul singular şi imprevizibil va fi explicat şi tradus fidel... în milioane şi miliarde de exemplare. Extras din domeniul întîmplării pure, intră în cel al necesităţii, al certitudinilor celor mai implacabile. Selecţia operează într-a- devăr asupra produsului întîmplării şi nu are alt mijloc de alimentare, dar ea operează într-un domeniu cu riguroase exigenţe din care întîmplarea este exclusă." [81]

In ultimul deceniu, în general, părerile geneticienilor s-au schimbat. Nu se contestă importanţa mutaţiilor, dar li se atribuie alte roluri. Mutaţiile genice în accepţiunea clasică, cu tot evantaiul lor de manifestări, au participat inegal la definirea speciilor. Mutaţiile cu efecte importante, cele care antrenează o reducere drastică a activităţii enzi- matice, n-ar fi participat la jocul evoluţiei. In schimb cele care au modificat uşor funcţia unei proteine au contribuit din plin la diversificarea fiinţelor. Au constituit oare şi punctul de plecare al speciaţiei ? Este greu de răspuns. Selecţia naturală a operat lent, dar eficace. In momentul în care a găsit o soluţie, s-a oprit. „Odată ce un sistem de funcţionare a fost stabilit, orice schimbare în proprietăţile cinetice ale unei enzime, fără adaptarea simultană a celorlalte enzime ale sistemului, ar fi fost dezastruoasă. Mutaţiile fiind evenimente întîmplătoare, şansa ca două sau mai multe gene independente să sufere mutaţii acceptabile mutual este practic zero. Aşa se justifică îngheţarea evolu- ţionară a întregului sistem genetic." [82]

Probabil mult mai importante au fost duplicaţiile genice. Printr-un mecanism oarecare, o genă dată s-a dedublat. Apoi, fiecare genă îşi continuă propriul ei drum. Organismul are nevoie însă de un singur exemplar. Celălalt este de prisos. El devine obiectul experienţelor evoluţiei. Şi, atunci cînd, din întâmplare, devine util, se inserează într-un lanţ metabolic, este „îngheţat". Cel puţin ciudat este faptul că numeroase gene nu sînt duplicate, ci se găsesc în mii şi mii de exemplare. Nu ştim încă de ce. Tot ce putem spune este că duplicarea a fost unul dintre factorii majori ai evoluţiei.

---

80 **Maximilian C.,** ***Logica evoluţiei biologice,*** **în Forum, 1972, p. 78.**

81 **Monod J.,** ***Le hasard et la nécessité,*** **Seuil, Paris, 1970.**

82 ***Ohno S., Ancient Linkage Groups and Frozen Accidents, Nature, 1973, 244, 259.***

După toate probabilităţile, duplicaţia genică a fost influenţată de mediu. Iniţial a existat o singură genă care a controlat sinteza unei singure enzime. In momentele cînd substratul asupra căreia a acţionat enzimă a devenit mai rar, selecţia naturală a favorizat organismele care au suferit o duplicare a genei specifice. Printr-o nouă duplicare apare o nouă enzimă şi în acest fel se constituie un lanţ metabolic. Dacă ipoteza este corectă, aşa cum presupune N. H. Horowitz, atunci enzimele implicate într-un lanţ metabolic dat au o structură chimică asemănătoare. Şi se pare că aşa a fost. O echipă a Institutului Pasteur a început să purifice o enzimă — *aspartokinaza-1 homoserină dehidrogenaza-1* — una dintre enzimele care intervin în sinteza treoninei. Oarecum neaşteptat s-a văzut că enzimă nu poate fi separată de alte enzime participante, aproape sigur, în acelaşi proces metabolic. Prin alte metode s-a ajuns la concluzia că enzimele au o structură similară. în acelaşi timp, o altă formaţiune de cercetători, alcătuită din David Zipkas şi Momea Reiley (1975), au studiat-localizarea genelor care controlează aceleaşi enzime. în ipoteza în care ele sînt rezultatul unei duplicări, vor fi aşezate una lîngă cealaltă. Dar... ele pot fi situate şi departe una de alta. De ce ? Nu cumva în urma unei duplicaţii a întregului cromozom ? Dacă este aşa, atunci apar diferenţe de 180° în poziţia genelor înrudite. Rezultatele sînt sugestive. Genele participante la definirea unui lanţ metabolic sînt aşezate una lîngă alta sau, mai frecvent decît ar fi de aşteptat, în ipoteza în care fenomenul este întâmplător, cu 90° sau 180° mai departe.

PROCESELE GENETICE INTLMPLÄTOARE ŞI MUTAŢIILE NEUTRE

în 1931, S. Wright demonstra că frecvenţa genelor unei populaţii se poate modifica numai prin întâmplare şi are drept urmare o omogenizare genetică. Cu o singură condiţie : populaţia să aibă un efectiv mic. Cu cît volumul populaţiei este mai restrâns, cu atît este mai importantă alterarea frecvenţei unei gene sau eventual a unui grup mic de gene. în fiecare generaţie, exclusiv prin hazard, prin repartiţia întîmplătoare a genelor frecvenţa scade sau creşte. Aşa încît, după cîtva timp, frecvenţa devine O, gena dispare din populaţie sau devine 1, adică a înlocuit gena veche. Populaţia este omogenă. Frecvenţa genei va fi modificată doar de noi mutaţii sau de pătrunderea unor gene străine, prin amestec cu populaţii care au, pe acelaşi locus, altă alelă.

Foarte mult timp s-a afirmat că procesele genetice întîmplătoare n-au avut o importanţă deosebită în evoluţie, iar „motorul" evoluţiei a fost selecţia naturală. în spiritul acestei teorii o mutaţie se fixează doar dacă este avantajoasă. Mutaţiile cu efecte detrimentale sînt eliminate, iar genele neutre sînt rare, dacă cumva există. De altminteri în genetica neodarviniană nici nu s-a prea vorbit despre genele neutre, de vreme ce ele erau sub controlul selecţiei naturale. Cînd s-a acceptat ideea că genele neutre există şi că ating o mare frecvenţă, a fost zguduită întreaga teorie neodarvinistă. Crow şi Kimura au

emis această teorie, numită foarte sugestiv teoria nedarvinistă a evoluţiei. Nedarvinistă nu înseamnă antidarvinistă. înseamnă pur şi simplu că genele se pot fixa în absenţa selecţiei naturale. Atît. Şi iată faptele.

Toţi cei care au studiat electroforetic proteinele, au constatat cu surprindere că multe dintre ele există în mai multe forme. Cu alte cuvinte, pe un locus dat se găseşte un număr oarecare de alele, fiecare condiţionînd o proteină proprie, cu o anumită secvenţă de aminoacizi. Diferenţa dintre proteinele „rare" şi proteina cea mai frecventă s-ar putea reduce la o simplă substituire a unui aminoacid cu altul. La nivelul ADIV-ului, o singură bază a fost înlocuită cu alta. Deseori modificarea nu alterează funcţionalitatea proteinei şi proteina continuă să joace acelaşi rol ca şi proteina anterioară. Ca atare, ele nu oferă purtătorilor nici avantaje, nici dezavantaje. Sînt deci neutre. Genele care condiţionează noile proteine sînt supuse întîmplării, dispar sau se răspândesc în populaţie prin „loteria mendele- eană". Destinul unei mutaţii este imprevizibil. Tot ce s-ar putea face este să stabilim şansele unei noi mutaţii.

J. Jacquard (1975), care a analizat acest fenomen, a pornit de la următoarea premisă. Să ne imaginăm o populaţie restrînsă, compusă dintr-un număr *N* de indivizi ; pentru fiecare caracter mendeleean există două gene. In total *2N* gene. Deoarece populaţia este izolată, numărul căsătoriilor consanguine creşte progresiv, aşa încît, la un moment dat, toţi indivizii sînt înrudiţi. Dacă izolarea continuă suficient de mult timp, toate genele sînt copia unei singure gene ancestrale. Toate alelele au fost eliminate. Probabilitatea acestui eveniment este de V_2N Şi scade pe măsură ce creşte efectivul populaţiei, în ipoteza în care toate genele sînt neutre.

Dacă într-o asemenea populaţie — care în modelul lui Jacquard are 500 de indivizi — apare o mutaţie, şansa ei de a elimina celelalte alele este de $1\%_0$, cu condiţia ca populaţia să rămână închisă timp de 2 000 de ani. Şansele de a fi ea eliminată sînt mult mai mari — $999\%_0$. Eliminarea se realizează în medie de 14 generaţii.

Ideea că multe dintre gene sînt neutre, a adus explicaţia uneia dintre cele mai interesante fenomene întîlnite. la toate speciile studiate pînă acum. Este vorba de polimorfism, existenţa într-o populaţie oarecare a mai multor gene pe un locus dat. In circumstanţe rare, el este concludent explicat. Deseori însă nu avem nici o explicaţie. Presupunerea că fiecare alelă este avantajoasă în anumite condiţii mezologice nu rezistă testelor. Mult mai firesc ar fi să admitem că în toate populaţiile apar permanent mutaţii şi că marea lor majoritate vor fi eliminate, mai devreme sau mai tîrziu. Puţine se vor fixa. Jocul reîncepe şi fiecare mutaţie îşi urmează propria ei cale. într-o populaţie oarecare o mutaţie va fi rapid pierdută, în timp ce în altă populaţie, aceeaşi mutaţie — posibilitatea ca aceeaşi mutaţie şă apară în două populaţii este destul de mică — să se fixeze. Astfel, unele populaţii se omogenizează, iar altele se diversifică. Totul depinde de întâmplare. Populaţia continuă să supravieţuiască, indiferent

de numărul mutaţiilor care apar şi dispar în fiecare generaţie, deoarece ele sînt neutre. Apare concluzia majoră că diferenţierea populaţiilor depinde de volumul lor şi de rata de migraţii şi nu de caracteristicile mediului. Oricât de seducătoare ar fi această teorie, ea n-a fost unanim acceptată.

CÎTEVA REMARCI FINALE...

Disputa dintre neutralişti şi darvinişti continuă. S-au aruncat în joc nenumărate experienţe, subtile interpretări matematice şi chiar şi argumente îndoielnice. Totul, pentru a apăra un punct de vedere. Un punct de vedere cu multiple implicaţii teoretice şi practice.

Mai întîi, rămînînd pe poziţiile darvinismului clasic, sîntem obligaţi să admitem că evoluţia s-a terminat. Fiecare specie şi fiecare rasă are un univers genetic bine definit şi orice modificare (orice mutaţie) are consecinţe nefavorabile. Ca atare, rasa este o realitate care poate fi identificată, cel puţin teoretic.

Adoptând neutralismul, adoptam o nouă viziune asupra evoluţiei vieţii. Evoluţia este un proces în permanentă mişcare ; a început odată cu formarea primei celule şi va dura atît cît va exista „viaţa". Evoluţia îmbogăţeşte permanent universul genetic al speciilor. Rasa îşi pierde sensul. Mai mult, nu mai facem nici o distinctie între genele favorabile şi genele nefavorabile. Odată eu aceasta întregul suport al evoluţionismului clasic se clatină.

In această accepţie modernă, evoluţia înseamnă, în ultimă analiză, întâmplare. Deoarece genele nu mai sînt supuse selecţiei naturale, frecvenţa lor variază de la o generaţie la alta numai prin hazard. Ea merge pe un drum sau altul, făcînd total abstracţie de condiţiile de mediu. Organismele se adaptează cum pot şi nu cum ar fi mai bine. Totuşi, neutralismul lasă o serie de nedumeriri.

Pentru a ieşi la lumină, R. C. Lewontin construieşte o nouă teorie a evoluţiei, o teorie care a păstrat puţin din tot ceea ce a clădit genetica populaţiilor. El consideră că unitatea de selecţie nu mai este gena, aşa cum a crezut genetica pînă acum, ci mai mulţi loci sau tot genomul. Mai clar, el consideră că ceea ce evoluează — unitatea de evoluţie este un „segment caracteristic" — este un fragment cromo- zomial cu toate genele pe care le poartă. Gena, ca unitate independentă, nu mai există. Evoluează ca şi cum efectele ei n-ar avea nici o importanţă. Şi se întreba J. Jacquard (1975) : „Nu cumva totul se petrece ca *şiium* evoluţia ar fi datorată hazardului ?" [83]

Evoluţionismul modern este, deci, cu totul altceva decît era evoluţionismul de acum un deceniu. El nu este numai un punct de vedere, este şi un instrument prin care putem să intervenim.

EFECTUL FONDATORULUI

83 **Jacquard J., *L'évolutionisme évolue*, La Recherche, Paris, 1975.**

J. Jacquard spunea recent (1975) că apariţia unei populaţii oferă hazardului „o ocazie privilegiată de a interveni. Din nou întîmplarea ? Da !" [84]

Atîta vreme cît populaţia umană a Pămîntului era constituită din grupe restrînse, izolate unele de altele, destinul lor era nesigur. Nu puţine au dispărut, după cum nu puţine au simţit nevoia să fuzioneze, ca o măsură — poate ca singura măsură — capabilă să asigure supravieţuirea speciei. Nu vom şti niciodată cîte populaţii au dispărut în cursul istoriei. In acelaşi timp, deseori, populaţiile umane au fost favorizate. în circumstanţe favorabile, ele s-au înmulţit şi s-au ramificat. Mici grupuri au plecat în căutarea unor pă- mînturi mai bune.

Grupurile primare s-au scindat şi din alte motive. Indiferent de ce, un nucleu s-a desprins din trunchiul comun. Structura lui genetică cuprinde numai o parte din universul genetic iniţial, o parte nereprezentativă şi neselecţionată. Numai întîmplarea a hotarît ce gene au „luat cu ei". Au luat însă o parte care i-a făcut deosebiţi sub raport genetic de grupul iniţial. Să presupunem că în populaţia punct de plecare a apărut o mutaţie rară, cu efecte negative, în formă homozigotă şi că purtătorul a emigrat. Populaţia plecată rămîne închisă. în asemenea circumstanţe, în cîteva generaţii, frecvenţa mutaţiei creşte. Implicit, apar mereu mai mulţi homozigoţi anormali.

Deosebit de sugestivă este istoria kel kummer-ilor, ramură a tuaregilor, constituită în Sahara de sud, pe la mijlocul secolului al XVII-lea. De atunci ei au rămas complet izolaţi, n-au mai schimbat gene cu celelalte populaţii. Nu cu mult timp în urmă, tribul a fost studiat amănunţit şi cercetările ştiinţifice au relevat cîteva aspecte importante.

Astfel, 81% dintre cei 370 de kel kummeri contemporani sînt descendenţii a numai 15 fondatori. Ca atare, populaţia actuală prezintă anumite caracteristici. Cea mai pregnantă este frecvenţa sistemului de compatibilitate tisulară *HL-A* (Human Leucocyte-antigen *A* — antigenul leucocitar uman *A).* Pînă acum s-au identificat mai mult de 300 de haplotipuri (materialul genetic prezent pe fiecare dintre cei doi cromozomi, care condiţionează sistemul). Se pot realiza astfel 45 000 de combinaţii genotipice. Frecvenţa tipurilor variază fireşte de la o populaţie la alta, iar în cadrul aceleiaşi populaţii există o anumită distribuţie a tipurilor. în mod obişnuit, populaţiile exogame sînt heterogene. La kel kummer s-au găsit însă numai 21 de haplotipuri. Două dintre ele sînt întîlnite la 38% din totalul populaţiei. într-un trib vecin, kel dinniq, ultimii descendenţi ai tuaregilor, s-au întîlnit 31 de haplotipuri.

Mai mult decît atît, haplotipurile cele mai frecvente la kel kummeri sînt rare la kel dinniq, iar haplotipul cel mai răspîndit la aceştia este rar la primii.

Deşi cele două populaţii au aceeaşi origine şi au evoluat în acelaşi mediu — au de altminteri multe asemănări morfologice — analiza caracterelor

84 **Jacquard J., *L'évolutionisme évolue,* La Recherche, Paris, 1975.**

biochimice pune în evidenţă diferenţe semnificative. De pe poziţiile geneticii clasice am căuta factorii de mediu deosebiţi, care ar putea explica fenomenul. Evoluţionismul modern face, cel puţin în cazul de faţă, abstracţie de selecţia naturală. Şi este firesc să fie aşa, deoarece timpul scurs între separarea celor două populaţii este mult prea mic pentru a lămuri deosebirile.

Iată cum, evenimente fortuite duc la formarea unor populaţii cu caractere genetice cu totul particulare. Lista exemplelor ar putea continua.

Ne vom opri asupra unei observaţii la fel de interesante din genetica animală. Doi geneticieni americani au studiat diversitatea biochimică a elefanţilor-de-mare, de pe coastele americane şi mexicane. Ei se aşteptau să găsească o diversitate remarcabilă — acestea erau previziunile teoretice. Spre uimirea lor, toate cele 21 de proteine cercetate erau identice, în marea serie investigată (159 de animale). Surpriza lor a crescut în clipa în care au aflat că la elefan- tul-de-mare austral, un neam apropiat al celui pe care l-au studiat, exista un accentuat polimorfism proteic. Trebuia căutată explicaţia. Fără îndoială fenomenul era excepţional. Ca şi geneza lui dealtminteri. Intre 1820 şi 1880, vlnătorii au decimat coloniile de animale. în aşa fel încît, în 1884, specia era pe cale de dispariţie. A reuşit să supravieţuiască numai un mic grup, pe o plajă inaccesibilă din insula Guadelupe. Spre sfîrşitul secolului, autorităţile americane şi mexicane au interzis orice formă de vînătoare. Cei 20 de supravieţuitori s-au înmulţit rapid, atît de rapid încît acum există mai mult de 30 000 de animale. Toate sînt descendenţii aceluiaşi grup primar. Şi, bineînţeles, deoarece grupul de fondatori avea o anumită structură genetică, ea s-a păstrat ca atare. în timp, fireşte, âu apărut şi mutaţii.

Heterogeneitatea .genetică a fost deci una dintre condiţiile evoluţiei. Ea s-a realizat pe căi diverse. Dar cum a fost menţinută de către populaţiile mici şi izolate ? în asemenea circumstanţe, încrucişările repetate în cadrul grupului ar fi antrenat o rapidă homozigoţie şi ar fi ameninţat existenţa grupului.

W. W. Averhoff şi 'R. H. Richardson (1975) au încercat să înţeleagă cum se realizează acest fenomen la musculiţa de oţet, *Drosophila.* Evident trebuie să existe un sistem de recunoaştere care împiedică incestul. Cei doi geneticieni s-au gîndit la feromoni, cu rol de semnale chimice, prin care animalele din numeroase specii îşi atrag partenerii. Dacă ipoteza era corectă, atunci partenerii speciei supuse experienţei foloseau feromoni diferiţi. Şi aşa a fost. Prin încrucişări endogame prelungite s-a eliminat această variabOitate. Şi totuşi „fraţii" nu se încrucişau cu „surorile" lor. Pentru a demonstra că comportamentul este controlat de feromoni, Averhoff şi Richardson au acoperit antenele masculilor cu feromoni artificiali, diferiţi de cei pe care îi produc în mod obişnuit musculiţele de oţet. Imediat masculii şi-au schimbat atitudinea şi s-au încrucişat cu „surorile" lor. Un fenomen similar se Droduce si dună alterarea feromonilor produşi de femelă. Analiza genetică a demonstrat că sinteza feromonilor este condiţionată de mai multe gene, situate pe 3 sau pe 4

cromozomi diferiţi. Astfel, animalele se încrucişează numai dacă au feromoni deosebiţi, deci dacă sînt diferiţi genetic.

Nu se ştie încă ce extindere are mecanismul. S-ar putea ca el să opereze la foarte multe specii de animale. Nu cumva el a fost activ şi la predecesorii hominidelor sau chiar în primele stadii ale evoluţiei speciei noastre şi, ulterior, incestul a devenit taibu ?

O MUTAŢIE NEOBIŞNUITA

S-a demonstrat de mult că anumite feluri de mutaţii cromozomiale pot constitui un punct de plecare evolutiv. Cu metodele pe care le avea genetica clasică — aceasta înseamnă genetica de acum două decenii (!) — s-a ajuns însă la concluzii firave, deseori discutabile. Se contura ideea că modificările cromozomiale au intervenit rareori în speciaţia animalelor. Puţinele informaţii care circulau în lumea aproape închisă a geneticienilor proveneau de la drosophilă. Ele erau sugestive, dar nu puteau fi generalizate.

BANDAREA CROMOZOMIALÄ

Spre sfîrşitul deceniului trecut şi la începutul deceniului nostru, pe cînd credea că citogenetica dăduse aproape tot ceea ce se putea da, cu mijloacele clasice, în- tîmplarea şi perseverenţa revoluţionează încă o dată citogenetica. T. Caspersson şi colegii lui de la Stockholm (1970) descopereau uimiţi că cromozomii coloraţi cu chi- nacrină — un antimalaric banal — şi-au pierdut uniformitatea. Priviţi în lumină fluorescentă ei prezintă variaţii în intensitatea fluorescenţei. De-a lungul cromozomilor se succed într-o ordine caracteristică fiecărui cromozom benzi palide şi benzi intens fluorescente. Acestea sînt benzile Q. Aproape simultan s-au descoperit alte metode la fel de simple de bandare. Este suficient, de pildă, să se coloreze cromozomii pretrataţi specific, cu coloranţi obişnuiţi şi reapar în aceeaşi ordine benzile *Q* identificate prin fluores- cenţă. Deoarece colorantul obişnuit este Giemsa, benzile au fost numite G (fig. 27).

S-au descoperit şi alte tipuri de ben^, dar ele n-au nici o importanţă în contextul de faţă. Important este doar că datorită benzilor pot fi identificate cert toate perechile de cromozomi şi, ceea ce este mult mai semnificativ, se pot studia micile modificări structurale.

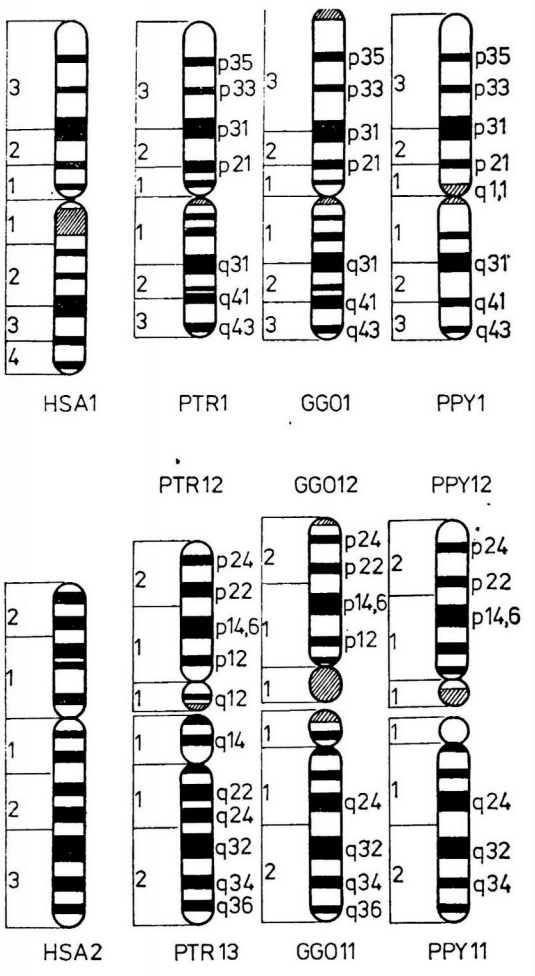
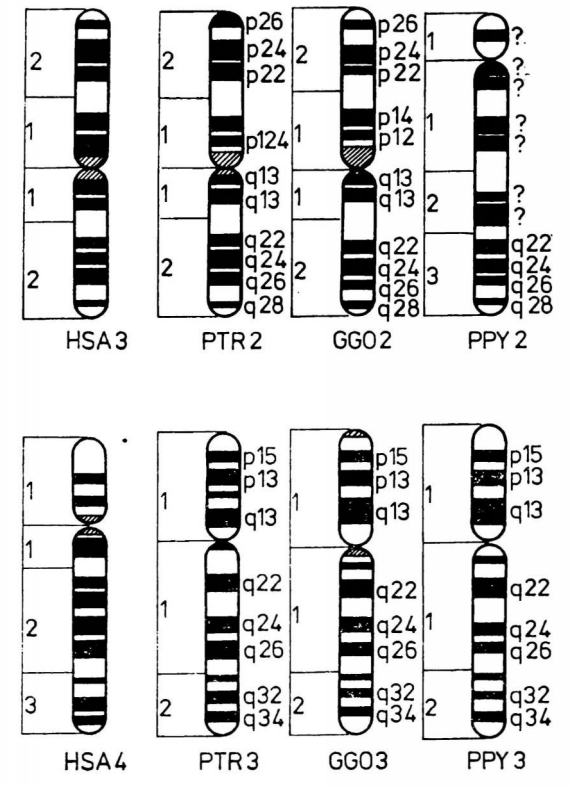


Fig. 27. Succesiunea benzilor cromozomiale la *Homo sapiens, Pan troglodytes, Gorilla gorilla* şi *Pongo pygmaeus.* De la stînga la dreapta benzile R.Q,G şi numărul fiecărei perechi.



Deocamdată, dacă despre succesiunea benzilor ştim foarte mult, despre natura lor — mult mai puţin. Tot ce putem spune este că benzile reflectă felul în care ADN-ul şi proteinele asociate sînt dispuse în cromozomi.

UN ACCIDENT LA LIMITA POSFBLLULUI

Pentru toţi geneticienii, apariţia hominidelor era rezultanta firească a acumulării unui număr oarecare de mutaţii, care au impus — ca mecanism iniţial — izolarea re- productivă a grupului. Ipoteza părea satisfăcătoare. Ea nu explica însă un fenomen fundamental, trecerea de la 48 la 46 de cromozomi. In absenţa unei asemenea lămuriri, orice alt mecanism evolutiv îşi pierdea sensul. Dar cum se poate reduce numărul de cromozomi ? Răspunsul este departe de a fi simplu. Ca idee de bază, izolarea unei noi specii impune formarea unei remanieri cromozomiale în formă homozigotă. Să urmărim însă faptele. Cromozomul *2* uman nu are echivalent la cimpanzeu. în locul lui se găseşte însă un cromozom particular, rezultat din fuziunea a doi acrocentrici (cromozomi cu centromerul — porţiunea cu care acesta se prinde de fus în meioză — situat aproape de una dintre extremităţi). Se poate deci presupune că marele eveniment care a marcat începutul umanizării se rezumă la fuziunea a doi acrocentrici. Modul cum s-a realizat unirea este încă discutabil. De Grouchy (1974) considera că ar fi fost o fuziune obişnuită, cei doi cromozomi au suferit o ruptură centrometrică, urmată de fuziunea braţelor lungi. Braţele scurte s-au pierdut. Le- jeune aduce în discuţie un mecanism mai complex, o fuziune termino-terminală. Cei doi acrocentrici s-ar fi unit iniţial prin intermediul braţelor scurte. Ar fi rezultat un cromozom dicentric. In timp, unul dintre centromere s-ar fi pierdut. Sugestia este interesantă, dar pare mai puţin probabilă. Sub raport strict evoluţionist nici n-are importanţă care dintre ele este corectă.

Dificultăţile teoretice abia încep însă.

Multe modificări cromozomiale structurale, frecvent întâlnite în biologia umană dealtminteri, duc, printre altele, la naşterea unor copii anormali din punct de vedere genetic. Translocaţia D/G constituie un concludent argument.

Sindromul Down este cea mai frecventă aberaţie genetică autozomală umană (1/600—1/700 de nou-născuţi). Toţi copiii anormali au o trizomie 21. Imensa majoritate au o trizomie liberă — un cromozom 21 supranumerar —, 3—4% au însă cromozomul suplimentar translocat (transferat) pe un cromozom D. Iar translocaţia este moştenită. Unul dintre părinţi, de obicei mama, este purtătoarea anomaliei. Este normală, deoarece nu are un exces de material genetic. O mamă cu o astfel de anomalie, dacă se căsătoreşte cu un bărbat normal, are copii normali, copii anormali sau heterozigoţi (care au aceeaşi anomalie cro- mozomială).

Fuzionarea celor doi acrocentrici rămîne un simplu accident care va fi eliminat din populaţie, dacă nu survine un eveniment excepţional... homozigoţia. Aceasta înseamnă formarea unor copii cu ambii cromozomi

modificaţi. Spuneam că realizarea homozigoţiei este un fenomen excepţional de rar. Aşa este, dar în natură se întîmplă orice, dacă facem abstracţie de timp.

Pentru a explica homozigoţia s-au imaginat mai multe modele. Toate implică ceea ce de Grouchy (1974) numea „indispensabilul incest". Conform uneia dintre ipoteze, într-un mic grup a apărut o translocaţie. Ea a fost transmisă generaţiei următoare. Din uniunea a doi purtători s-au născut copii homozigoţi. Prin încrucişări repetate, în cadrul grupului, s-a format nucleul din care va evolua o nouă specie. Ldeea este seducătoare şi plauzibilă. Dar cum s-a realizat homozigoţia ?

Lejeune a imaginat un mecanism la limita posibilului. După părerea lui, la început a fost un singur cuplu, fiecare dintre cei doi membri ai lui fiind heterozigoţi pentru o restructurare cromozomială apărută „de novo". Fireşte, ei pot avea descendenţi homozigoţi. Formarea cuplului reclamă însă intervenţia unor mecanisme, aparent cel puţin, complexe.

într-o primă ipoteză, ei ar fi gemeni monozigoţi-hete- rocarion, monozigoţi citogenetic deosebiţi. Figura 28 ilustrează acest mecanism.

în cursul meiozei a survenit un accident (o translocaţie, de pildă). Zigotul va fi astfel heterozigot. Dar în prima diviziune post-zigotică, oul s-a clivat şi din fiecare jumătate va rezulta un embrion — este mecanismul obişnuit de formare a gemenilor monozigoţi. S-a adăugat însă un nou accident. în cursul clivajului s-a pierdut un Y. Se va forma astfel un embrion masculin *46, XY* şi unul *45, X,* acesta fiind o femeie, cu malformaţii multiple şi fără ovare, în mod excepţional, asemenea femei sînt fertile. La unele specii animale sînt de obicei fertile. Accidentul devine punctul de plecare al unei noi specii, doar dacă se adaugă şi încrucişarea între cei doi gemeni.

De Grouchy a conturat o altă schemă (fig. 29). Ea presupune fecundarea unui ovul cu doi nuclei (al doilea este

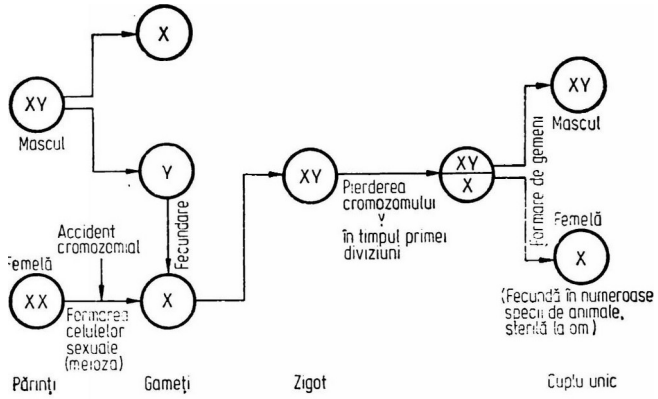


Fig. 28. Modul de formare al unui" cuplu de gemeni monozigoţi de sex diferit, conform .ipotezei lui Lejeune (după de Grouchy, 1975).

de fapt globului polar neexpulzat). Dacă cei doj spermatozoizi sînt de sex diferit, rezultă un ou XX/XY, care însă se divide imediat şi se formează gemeni monozigoţi, unul XY şi unul XX.

Şi în acest caz este necesară uniunea celor doi copii. Descendenţii lor vor fi homozigoţi pentru remanierea cromozomială.

Descoperirea benzilor cromozomiale a răsturnat o parte din ceea ce părea definitiv acceptat în genetică. Probabil cea mai uluitoare concluzie a fost aceea că la baza umanizării a stat un singur cuplu, două maimuţe anonime care aveau să devină punctul de plecare al celei mai emoţionante aventuri a evoluţiei.

In timp, i s-a adăugat un al doilea tip de remaniere cromozomială, cu urmări la fel de importante — inversiunea pericentrică. Este un rearanjament simplu. într-un cromozom oarecare au avut loc două rupturi, una de o parte a centromerului şi alta de cealaltă parte a centro- merului. Apoi a avut loc o inversiune de 180° a regiunii cu centromer. Şi, în acest caz, ea nu se poate stabili în populaţie decît în formă homozigotă. Mecanismul apariţiei este cel descris mai înainte, inevitabilul incest.

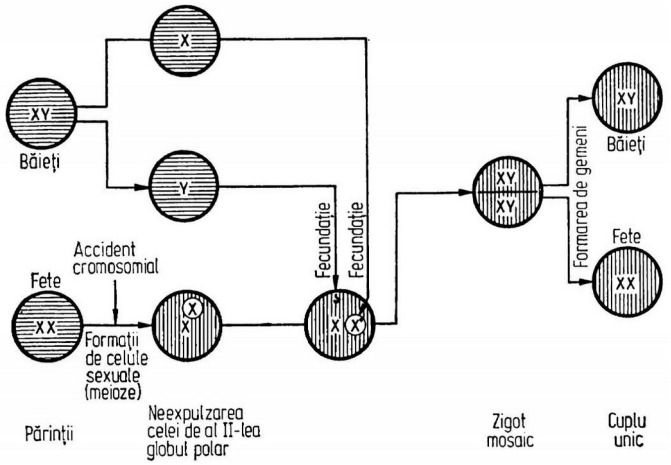


Fig. 29. Modul de formare al unui cuplu de gemeni monozigoţi de sex diferit, conform ipotezei lui de Grouchy (după de Grouchy, 1975).

Din punct de vedere genetic, aceştia sînt cei doi factori majori ai evoluţiei. Sigur, sînt accidente rare sau relativ rare, dar odată fixate într-un mic grup de indivizi, marchează naşterea potenţială a unei noi specii. De acum înainte modelarea lor o vor face mutaţiile genice.

FRECVENŢA REMANIERILOR...

Conform schemei prezentate de de Grouchy, evoluţia a însemnat în primul rînd o reorganizare a materialului genetic şi mai puţin o modificare a structurii genelor. Genele rămîn în linii mari aceleaşi, dar contextul în care operează este altul. Este un punct de vedere radical diferit de cel al geneticii clasice.

O remaniere cromozomială nu este un eveniment rar. Nu toate se pot fixa însă. Cu alte cuvinte, numai acele restructurări sînt viabile sub raport evoluţionist, care conferă un avantaj selectiv. După părerea lui de Grouchy, rata de fixare a inversiunilor pericentrice este destul de

mare, una la fiecare 5 X IO^6 ani. In istoria mamiferelor ar fi apărut astfel 30 de inversiuni pericentrice : estimarea părea să fie minimală.

Este greu de precizat avantajul pe care o asemenea inversiune îl poate aduce purtătorilor. Se ştie însă că din totalul rearanjamentelor care survin în timpul formării gârneţilor, numai un procent neglijabil, probabil una la IO^7, se fixează.

...ŞI CONSECINŢELE LOR

La bacterii, genele care au funcţii metabolice înrudite intervin în etapele succesive ale unui lanţ metabolic şi sînt strîns legate. Nu e nimic întîmplător. Selecţia a „preferat", din raţiuni de siguranţă, să strîngă genele care au aceeaşi „ţintă", sinteza unei proteine date. Pe măsură ce complexitatea organismelor s-a accentuat, fenomenul, observat la bacterii, devine mai rar. In acelaşi timp la fiinţele superioare apar grupuri 'de gene, derivate prin duplicaţie. Faptul este oarecum surprinzător. El pare să nu se mai supună selecţiei naturale. Poate fi însă uşor explicat dacă pornim de la ideile discutate mai înainte. Genele au fost dispersate datorită rearanjamentelor.

O SCURTĂ DIGRESIUNE...

ÎN CĂUTAREA STRĂMOŞULUI COMUN

Deoarece omul şi maimuţele patrupede au un punct de plecare comun, cromozomii lor trebuie să păstreze multe similitudini.

De Grouchy şi colegii lui studiaseră succesiunea benzilor cromozomiale la om, cimpanzeu, urangutan şi gorilă. Au comparat benzile omului cu cele ale cimpanzeului şi cu cele ale urangutanului şi benzile cimpanzeului cu cele ale gorilei. Cercetarea lor avea un dublu scop —- să descopere cariotipul strămoşului comun şi să găsească diferenţele dintre cele 4 specii.

Ei au remarcat că (în măsura în care observaţiile sînt concludente) o serie de cromozomi n-au suferit nici un fel de remanieri vizibile. Ei sînt similari la toate grupele studiate. Este vorba de cromozomii *1, 6, 11,* toţi cromozomii din grupa D *(13, 14, 15* la om), *19, 21, 22* şi X. Y-ul este ceva mai mic la cimpanzeu decît în celelalte trei specii, probabil la cimpanzeu a pierdut o parte din braţele lungii.

- nouă dovadă a originii comune a omului şi a maimuţelor !

DINCOLO DE APARENŢE

Una dintre cele mai fascinante probleme ale antropologiei va fi studiul comparat al localizării genelor, stabilirea hărţilor cromozomiale. Ce ar putea fi mai pasionant decît să urmăreşti destinul genelor şi în cele din urmă să stabileşti „distanţele" dintre specii ! Deocamdată sîntem la început. Dintre cele cîteva zeci de mii de gene ce compun genomul uman, nu s-au localizat decît vreo 100. Cert însă, pe baza cercetărilor actuale, putem anticipa spunînd că pînă la începutul secolului următor, harta cromozomială umană va fi descifrată.

Să ne oprim la ceea ce ştim. Pe cromozomul 1 uman s-au descoperit 4 loci — aceia responsabili pentru următoarele enzime : *enolaza, adenilat-kinaza,*

fosfoglucomutaza şi *peptidaza* C. Aceleaşi gene se găsesc, pe acelaşi cromozom, la cimpanzeu. Ar fi hazardat să anticipăm, dar după toate probabilităţile genele cu aceleaşi funcţii au aceeaşi localizare şi la maimuţele inferioare. Pe cromozomul 2 uman este localizată gena pentru *malat-dehidro-genază.* Aşa cum era de aşteptat, pornind de la premisa că acest cromozom *s-a* format prin fuziunea a doi acrocentrici, aceeaşi genă are aceeaşi poziţie şi la cimpanzeu.

SELECŢIA NATURALĂ

Pentru Darwin, selecţia naturală era factorul care cercetează zi de zi şi oră de oră toate variaţiile, chiar pe cele mai neînsemnate, elimină tot ceea ce este rău şi prezervă tot ceea ce este util. Acţionează discret, pretutindeni, oriunde i se oferă ocazia, pentru a ameliora relaţiile fiecărui *f*

[1] ***De Grouchy J., Turleau C., Finaz C., Roubin M., Chromosome and gene évolution of man and the primates with a détour through the felidae, în Chromosome variations in human évolution, Ed. A. J. Boyce, Taylor, Francis — London, 1975, p. 17.***

organism cu condiţiile lui de viaţă organice şi anorganice. Ideea a fost acceptată cu entuziasm. Ea a adus, fără îndoială, o primă explicaţie a evoluţiei.

În accepţiunea lui Darwin, „selecţia naturală este un proces automat şi impersonal", după cum consideră Dobz- hansky. Ea acţionează asupra materialului brut, aşa cum îl găseşte, alege din ceea ce îi oferă întîmplarea. în fiecare populaţie, în orice moment, există indivizi mai bine adaptaţi la mediu şi indivizi mai puţin bine adaptaţi. Adaptarea, aşa cum este, este condiţionată genetic. Alegînd sau eli- minînd, selecţia naturală favorizează creşterea frecvenţei unora — am spune azi genotipuri — şi scăderea frecvenţei altora. în acelaşi timp, selecţia naturală este singurul factor care limitează înmulţirea populaţiei dincolo de posibilităţile mediului.

Pentru întreaga gîndire genetică clasică, selecţia este marele judecător al evoluţiei. Ea hotăreşte care mutaţii vor fi eliminate şi care mutaţii vor fi incluse definitiv în rezervorul genetic al speciei. Dar, cum selecţia nu operează asupra genelor, ci asupra indivizilor, selecţia naturală decide asupra celor care trebuie să dispară sau să moară. Alteori s-a presupus că selecţia favorizează;doar indivizii cei mai bine adaptaţi la mediu. Aceste ipoteze au constituit, spunea cîndva G.G. Simpson (1966), un periculos semiadeVăr [85]. Selecţia naturală reglează evoluţia printr-un mecanism mult mai simplu şi mai eficient, ea controlează natalitatea şi mortalitatea indivizilor unei populaţii. Indivizii cu o anumită genă sau cu o anumită constelaţie genică vor trăi mai mult şi vor avea mai mulţi descendenţi decît indivizii care n-au aceeaşi sau aceleaşi gene. Fitnessul dar- vinian înseamnă fitness reproductiv (prin *fitness* se înţelege capacitatea relativă a unui organism de a supravieţui şi de a transmite genele

85 **Simpson G. G., *The Meaning of Evolution,* Yale Univ. Press, New Haven-London, 1966.**

lui generaţiei următoare [86]). Genetica modernă a renunţat la imaginea brutală, gladiatorială, imprimată de secolul trecut. „Cel mai înzestrat în sens evoluţionist nu este cu nimic mai spectacular decît colegul liniştit, adesea nebăgat în seamă, care în loc să-şi piardă timpul în lupte, naşte, hrăneşte şi educă o mare familie de copii." [87]

Astfel, în timp, frecvenţa genei va creşte permanent şi cîndva va înlocui vechea genă. Selecţia orientează doar evoluţia. Ea cere însă un anumit preţ. O populaţie se adaptează la mediu inegal. în timp ce un procent mereu mai important reuşeşte să supravieţuiască, un procent variabil — constituit din indivizi cu o structură genetică mai puţin favorabilă sau cu mutaţii detrimentale — va fi eliminat. Ar mai trebui spus că o mutaţie dată poate fi avantajoasă într-un mediu şi dezavantajoasă într-altul. Cînd spunem mediu, ne referim la mediu în accepţiunea lui cea mai largă, ambiant şi genetic.

Exemplul care urmează este, probabil, cel mai celebru.

Hemoglobina este un compus proteic conjugat, alcătuit din patru lanţuri polipeptidice — două lanţuri alfa şi două lanţuri beta — şi patru unităţi hem — grupul prostetic al hemoglobinei. Molecula de hemoglobină conţine, în total, aproximativ 560 de aminoacizi. Fiecare lanţ alfa este alcătuit din 141 de aminoacizi şi fiecare lanţ beta din 146 de aminoacizi. Prin substituirea unui singur aminoacid, structura şi funcţia hemoglobinei se schimbă. Mai există şi alte mecanisme genice cu acelaşi rezultat, dar substituţia are frecvenţa cea mai mare. Deoarece, teoretic cel puţin, oricare aminoacid poate fi înlocuit, numărul hemoglobinelor anormale ar depăşi 1 000. Cum multe mutaţii alterează profund capacitatea funcţională a hemoglobinei, numărul real al mutaţiilor este mult mai mic. Pînă acum s-au descris cel puţin 300. Dintre ele, numai patru ating frecvenţe neobişnuit de mari. Cea mai cunoscută este *HbS.* Ea este produsul înlocuirii unui singur aminoacid cu altul.

Există astfel trei genotipuri : homozigoţi normali — care au numai hemoglobină *A* —, heterozigoţi cu ambele tipuri de hemoglobină şi homozigoţi anormali — care au numai hemoglobină 5. Ultimii prezintă tulburări ereditare grave — un anumit tip de anemie — şi în lipsa unui tratament adecvat dispar, în general înainte să atingă vîrsta de 4 ani. Heterozigoţii sînt, în condiţii obişnuite, normali. Numai cînd presiunea parţială de oxigen scade, hematiile lor iau o formă caracteristică, „în seceră", fenomen care a şi împrumutat numele tulburării, anemia cu celule falciforme.

Anemia cu celule falciforme are o distribuţie geografică particulară : Africa sud-sahariană din est în vest, India, Sri Lanka. De asemenea, a mai fost găsită în Grecia şi îndeosebi la populaţia de culoare din Statele Unite. Ceea ce este surprinzător este frecvenţa. In Africa depăşeşte 15%, pe alocuri ajunge la 30—35%. Am ajuns astfel la primele mari întrebări. De ce această formă de

86 **King, C. R., A *Dictionary of Genetics, New York*—London- Toronto, Oxford Univ. Press, 1968.**

87 **Carson, L. H., *Heredity and Human Life,* New York — Columbia Univ. Press, 1963, 137.**

anemie are,o localizare atît de caracteristică şi de ce atinge valori atît de mari ? Imensa majoritate a tulburărilor ereditare sînt în- tîlnite în toată lumea şi nici una nu ajunge la asemenea frecvenţe. Răspunsul a părut dificil de dat. Homozigoţii anormali se reproduc rar. S^a remarcat că fertilitatea lor nu constituie mai mult de 20—25% din cea a homozigoţilor normali. Ca atare, în fiecare generaţie se pierde o proporţie importantă de gene *HbS.* S-a calculat că, în decurs de cîteva generaţii, procentul mutaţiei ar trebui să coboare pînă la 1—2% sau eventual ceva mai mult. Dacă totuşi el rămîne constant, înseamnă că intervine un mecanism de compensaţie. Care ? Ar fi foarte simplu să presuputiem că în regiunile date apar în fiecare generaţie un număr considerabil ,de mutaţii specifice. Oricît de atractivă ar fi explicaţia, ea nu rezistă criticilor şi, fireşte, a fost abandonată. Atunci cînd se caută o lămurire, J.B. Haldane (1948), un cunoscut genetician englez, a avut o sugestie neobişnuită : că heterozigoţii prezintă un avantaj selectiv în mediile cu malarie, mai exact spus, cu o anumită formă de malarie şi că avantajul este în funcţie de intensitatea locală a infecţiei. Sugestia lui a generat o avalanşă de cercetări care au reliefat importanţa selecţiei naturale la om.

Iată numai cîteva dovezii:

— heterozigoţii au o rezistenţă mai mare la infecţie ; fac mai rar infecţia, îndeosebi forma ei cerebrală. S-a remarcat, apoi, că în regiunile hiperendemice, acolo unde homozigoţii normali cad frecvent victima malariei şi unde homozigoţii anormali sînt aproape constant eliminaţi, frecvenţa heterozigoţilor urcă pînă la 35—40%;

– heterozigoţii au o mortalitate mai mică decît homo- zigoţii normali şi anormali. In Africa de est s-a văzut că frecvenţa heterozigoţilor creşte puţin între naştere şi vîrsta reproducţiei. Aceasta înseamnă o mortalitate preferenţială >

– heterozigoţii au mai mulţi copii decît homozigoţii.

Dacă este adevărat că malaria singură explică marea

incidenţă a hemoglobinei *S,* atunci urmează să mai fie adusă o dovadă : scăderea mutaţiei în regiunile în care malaria a dispărut sau eventual în populaţiile care au părăsit zonele endemice. Trebuie să scadă, deoarece a dispărut mediul favorizant. Malaria n-a dispărut încă din Africa. Există însă o populaţie care nu mai trăieşte într-un mediu malarie de cîteva secole. Este vorba de negrii din S.U.A., ai căror strămoşi au fost aduşi ca sclavi, între 1520 şi 18Ö0. Ei populau coasta de vest a Africii, îndeosebi Ghana de azi. în Africa vestică, *HbS* este încă o prezenţă obişnuită. Frecvenţa ei : 20%. Se poate presupune că a rămas aceeaşi de cîteva secole. Se poate admite de asemenea că tot 20% era şi printre sclavii aduşi în S.U.A. Aşa cum era de aşteptat, în cadrul ipotezei, *HbS* este acum mult mai rară printre negrii americani contemporani : 5%. Explicaţia implică un răspuns mai complex, dar oricum un rol major 1-a jucat dispariţia malariei. în lumina aceleiaşi ipoteze, frecvenţa

mutaţiei rămîne ridicată în populaţiile de culoare care au fost strămutate într-un mediu infectat, aşa cum s-a în- tîmplat cu sclavii duşi în unele regiuni din America de Sud. Şi din nou faptele au fost în concordanţă cu previziunile teoreticei.

Acest model explică şi frecvenţa neobişnuit de ridicată a altor boli ereditare. în toate circumstanţele se admite că heterozigoţii au un avantaj selectiv. Este adevărat însă, relaţia dintre mediu şi mutaţie este mult mai puţin clară. S-a sugerat, şi presupunerea este plauzibilă, că heterozigoţii pentru aceste mutaţii, de pildă pentru maladia fi- bro-chistică a pancreasului, au rezistat mai bine unor infecţii care au dispărut sau care oricum nu mai au rol important.

Mecanismul discutat este eficient penfru menţinerea polimorf ică a unui caracter, dar nu poate-explica menţinerea simultană a mai multor caractere.

Selecţia naturală acţionează deci diferit în funcţie de mediu. Ea favorizează un genotip în anumite circumstanţe ambiante şi îl va elimina în altele.

Cel de-al doilea mecanism este mai puţin binecunoscut, el se numeşte „selecţie dependentă de frecvenţă". Vom da cîteva exemple :

L. Tinbergen a observat că acest mecanism este frecvent întîlnit în comportamentul animalelor de pradă. Păsările şi mamiferele de pradă îşi aleg victimele din mijlocul tipului obişnuit şi neglijează variantele rare. Este greu de spus cît de important este acest mecanism şi mai ales cît de răspîndit. B. Clarke a mers pe alt drum. Scopul era acelaşi. A ales dintr-o populaţie sălbatică de drosofilă, indivizi homozigoţi şi heterozigoţi, pentru una dintre cele două variante comune ale alcool-dehidrogenazei, o enzimă care converteşte alcoolul în aldehide sau acetone. Prin încrucişări dirijate a obţinut anumite ' procente de ouă homozigote sau heterozigote şi le-a introdus într-un spaţiu redus. A constatat că şansele de supravieţuire depind de frecvenţa enzimelor : dacă frecvenţa este mică, şansele de supravieţuire sînt mari şi diminuează paralel cu^ creşterea frecvenţei (fig. 30).

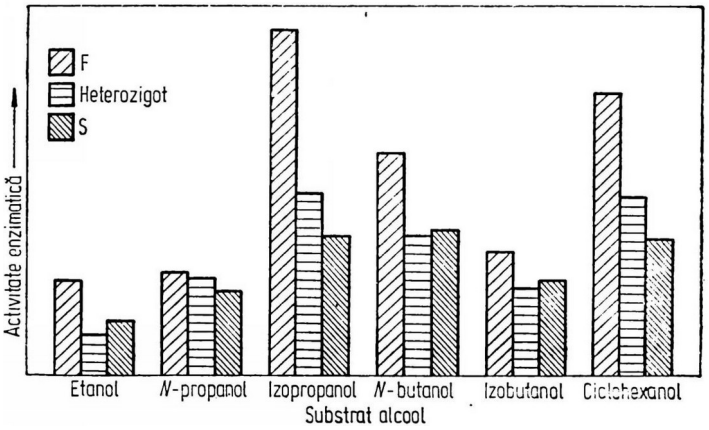


Fig. 30. Activitatea variantelor enzimei alcool-dehidrogenazei depinde de natura substratului (după Clarke, 1975).

Nu avem o explicaţie satisfăcătoare. B. Clarke credea că totul depinde de posibilitatea de a utiliza diferit resursele mediului. Varianta comună foloseşte intens componentele mediului in aşa fel încît mai devreme sau mai tîrziu, mediul sărăceşte şi posibilităţile de supravieţuire scad. Procentul de mortalitate creşte. A intervenit din nou selecţia naturală.

ALT ARGUMENT

Clarke a studiat apoi activitatea diferită a variantelor enzimatice. Dacă este adevărat că enzimele se deosebesc nu numai prin mobilitate electroforetică, ci şi prin activitate, atunci diversitatea enzimatică a populaţiei este sub controlul selecţiei naturale. Se pare că deseori aşa este.

S-a urmărit, tot la drosofilă, activitatea a două variante ale alcool-dehidrogenazei, o variantă rapidă *(F=* fast) şi o variantă "lentă (£=slow). Pe un substrat de etanol, enzimă *F* este de două ori mai activă decît varianta *S.* Nu numai atît. *F* este mai puţin stabilă la temperaturi mari. în sfîr- şit, cele două forme enzimatice acţionează variat pe diferite substraturi de alcool (fig. 30). O asemenea diversitate nu ar putea fi cu totul întîmplătoare. Ea nu poate fi decît produsul selecţiei* dşoarece drosofilă trăieşte într-o veritabilă „baie de alcool".

Cu toate acestea, mecanismul selecţiei naturale nu este atît de simplu. Pe măsură ce numărul informaţiilor creşte, sîntem obligaţi să ne revizuim părerile şi să admitem că nu întotdeauna se stabileşte o relaţie directă între un agent mezologic şi frecvenţa unei sau unor gene.

Pigmentaţia, de pildă, a fost şi mai este considerată un evident caracter rasial. Pentru antropologi, populaţiile pigmentate sînt negroide, iar cele nepigmentate europoide. Cu alte cuvinte, locuitorii Africii sud-sahariene au o culoare caracteristică pentru că aparţin rasei negroide.

Pentru genetică întrebarea este alta. De ce unele populaţii sînt pigmentate şi altele nu ? Care este avantajul selectiv al pigmentării în anumite circumstanţe mezologice ?

Culoarea pielii este condiţionată de patru tipuri de pigmenţi, dintre care unul singur — melanina — este responsabil de variaţiile interpopulaţionale. Pigmentul principal este produs de melanocite, iar acestea sînt sub control endocrin.

Formarea melaninei depinde într-o mare măsură de cantitatea de raze ultraviolete. Cu excepţia albinoşilor, toţi oamenii au posibilitatea de a se „înnegri".

Culoarea pielii variază considerabil de la o zonă geografică la alta. In general, pigmentaţia scade paralel cu creşterea latitudinii. în cadrul aceleiaşi populaţii, variaţiile sînt destul de mici.

Pigmentaţia se transmite poligenic. Nu se ştie însă cîte gene sînt implicate. Poate 4, poate 6. Lămurirea eredităţii caracterelor cantitative ar facilita înţelegerea semnificaţiei biologice a caracterului. Pînă atunci sîntem obligaţi să operăm cu ceea ce ştim. Ştim că pigmentaţia are o distribuţie

geografică relativ bine definită şi că ea nu poate fi întîmplătoare. Pornind de la ideea că toţi oamenii reacţionează la radiaţiile ultraviolete, s-a sugerat existenţa unor reacţii directe între pigmentaţie şi intensitatea radiaţiilor ultraviolete. Populaţiile expuse' celor mai intense radiaţii solare au şi cea mai »puternică pigmentaţie : sudanezii şi aborigenii australieni. în zona temperată, radiaţia solară este mult mai slabă. în Arctica, pigmentaţia eschimoşilor este mai accentuată decît cea a europenilor, deoarece sînt expuşi nu numai radiaţiei solare, dar şi razelor ultraviolete reflectate de zăpadă şi gheaţă.

Selecţia naturală a favorizat, deci, în fiecare regiune, un anumit genotip : în zonele toride, genotipuri capabile să producă multă melanină, iar în cele temperate, genotipuri mai puţin pigmentate. Fiecare dintre ele prezintă un avantaj selectiv. Populaţiile pigmentate rezistă mai bine efectului cancerigen şi termic al ultravioletelor, mai puternice în acele zone.

Reducerea pigmentaţiei nu mai poate fi explicată în aceiaşi termeni. Probabil, este totuşi o ipoteză, absenţa melaninei facilitează pătrunderea razelor ultraviolete în piele şi, implicit, se favorizează producţia vitaminei D (razele ultraviolete au astfel o acţiune antirahitică)[88],[89].

Dacă presupunerile sînt corecte, atunci pigmentaţia nu poate fi altceva decît consecinţa selecţiei naturale. Dar pigmentaţia intensă din regiunile toride are şi dezavantaje.

S-a calculat că negrii absorb cu 34% mai multă energie decît albii. în condiţii excesiv de călduroase, un alb rezistă mai bine decît un negru. Rămîn apoi fără răspuns cîteva observaţii. în pădurile tropicale, numai o mică parte din razele soarelui ating suprafaţa Pămîntului. în pădurile din bazinul fluviului Zair, incidenţa razelor ultraviolete este la fel de mică ca în Europa. Cu toate acestea, populaţiile sînt extrem de pigmentate. Fireşte, s-au sugerat mai multe explicaţii. Fie că hominidele timpurii aveau aceeaşi culoare a pielii şi ea s-a păstrat, deoarece n-a mai fost supusă selecţiei naturale, fie că locuitorii pădurii sînt imigranţi recenţi, rupţi din populaţii intens pigmentate. Nici una dintre ipoteze n-a rezistat criticii ştiinţifice. Mai rămîne o singură soluţie — pigmentaţia ar fi rezultatul unei forţe selective diferite. S-ar putea să fie aşa, dar nu se ştie care.

Am ales acest exemplu deoarece el a constituit mult timp o ilustrare a rolului selecţiei naturale la originea diversităţii umane. El, dar nu numai el, ilustrează ideea că selecţia naturală are un rol cu mult mai mare pornindu-se uneori din dorinţa de a confirma cu orice preţ teoria darvinistă.

Să conchidem. Ce consecinţe are aşadar selecţia naturală ?

Răspunsurile sînt surprinzător de vechi. Edward Blyth (unul dintre cei care au intuit, în secolul trecut, existenţa selecţiei naturale — fireşte, termenul nu-i aparţie) afirma că selecţia naturală asigură stabilitatea speciei şi nu

88 **Harrison G. A., *Pigmentation*, în *Human Variation and Natural Selection*, Ed. D. F. Roberts, Taylor-Francis, London, 1975, p. 179.**

89 **Ceapoiu N., *Genetica şi evoluţia populaţiilor biologice,* Edit. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1976.**

schimbarea ei. Iar Darwin susţinea că selecţia este agentul transformator. Amîndoi aveau dreptate. Selecţia este şi stabilizatoare şi direcţională. Selecţia normalizatoare elimină mutaţiile detrimentale, elimină de fapt purtătorii mutaţiilor cu efecte negative. Ea are un rol protector sau, aşa cum s-a spus, negativ. Selecţia direcţională modifică frecvenţa genelor unei populaţii ca răspuns Ja orice alterare majoră a mediului. Circumstanţele îinezologice se pot schimba fără să antreneze extincţia unei populaţii, dacă aceasta are posibilitatea, adică structurile genetice necesare, să se adapteze. Frecvenţa genelor se modifică chiar în absenţa modificării mediului, dacă apar mutaţii avantajoase. Uneori, schimbarea frecvenţei genelor este rapidă, de cele mai multe ori este însă lentă. Dar, aşa cum admit numeroşi geneticieni, multe gene se fixează în absenţa selecţiei naturale.

MICILE DIFERENŢE DINTRE SPECII

Am crezut, pînă de curînd, că diferenţele morfologice, mai mult sau mai puţin importante, dintre specii sînt expresia firească a deosebirilor genetice. Intre om şi maimuţe ar trebui să existe un număr mare de diferenţe, proporţionale cu distanţa genetică. Intre om şi cimpanzeu asemănările sînt mult mai mari decît între om şi gibon, de pildă. Dar cît de mari ?

Cea mai simplă metodă pentru a analiza similitudinile genetice dintre două specii este hibridizarea ADN-ului, o tehnică care scoate în evidenţă asemănările dintre filamentele de *ADN* ale organismelor studiate. Ea a impus o primă şi cu totul neaşteptată concluzie — secvenţa nucleotidelor omului şi cimpanzeului sînt practic identice. Numai 1,1% dintre ele sînt diferite. Mai exact, un filament ADN uman format din 3 000 de nucleotide, capabil să asigure codificarea a 1 000 de aminoacizi, se deosebeşte doar prin 33 de nucleotide de filamentul echivalent al cimpanzeului. Pentru a înţelege semnificaţia acestor valori, iată, concludent, deosebirile dintre cîteva specii (tabel nr. 3).

Tabel nr. 3. **Compararea secvenţei nucleotidelor în cîteva specii (după King-Wilson, 1975)**

Speciile comparate	*Procentul de secvenţe diferite în filamentul de ADN*	*Încadrarea taxonomică*
Om şi cimpanzeu	1,1	familie
Două specii şoarece	5	specie
Două specii de broaşte	14	specie
Două specii de drosofilă	19	specie

Deci, diferenţele dintre om şi cimpanzeu sînt mult mai mici decît diferenţele dintre două specii surori.

Apoi, studiul comparat al proteinelor omului, cimpanzeului şi gorilei a adus aceleaşi rezultate. Secvenţele ami- noacizilor unor proteine serice sînt virtual identice la cele trei specii. Era aproape de necrezut. Şi totuşi aşa era.

Iată numai cîteva dovezi, rezultate din cercetările care au urmărit, cu tehnici diverse, succesiunea aminoacizilor în proteine homoloage la om şi cimpanzeu (tabelul nr. 4).

Tabel nr. 4. Diferenţele în secvenţele aminoacizilor în polipeptidele omului şi cimpanzeului (după King-Wilson, 1975)

Proteina	***Diferenţele în aminoacizi***	***Situri de aminoacizi***
Fibrinopeptide A şi B	**0**	**30**
Citocrom C	**0**	**104**
Lizozom	**0**	**130**
Hemoglobina alfa	**0**	**141**
Hemoglobina beta	**0**	**146**
Hemoglobina	**0**	**146**
Hemoglobina	**0**	**146**
Hemoglobina	**1**	**146**
Mioglobină	**1**	**153**
Anhidraza carbonică	**3**	**| 264**
Albumină serică	**6**	**; 580**
Transferine	**8**	**! 647**
Total :	**19**	**2 633**

După cum se observă, indiferent de liţpgimea lanţului polipeptidic, succesiunea aminoacizilor 'este aceeaşi în primele 7 polipeptide. In următoarele polipeptide au fost înlocuiţi unul sau mai mulţi aminoacizi. Aceasta înseamnă că în genele structurale care controlează sinteza acestor

polipeptide a avut loc substituirea unui număr echivalent de baze.

în medie, deci, 99% dintre aminoacizi sînt identici în polipeptidele omului şi ale cimpanzeului. Bineînţeles, diferenţele sînt mai mari la nivelul genelor decît la cel al proteinelor. Explicaţia este simplă : nu toate modificările nucleotidice duc la substituirea aminoacizilor (unii codoni sînt redundanţi). Apoi apar modificări, în secvenţe ale ge- nomului, care nu sînt implicate în sinteza proteinelor.

Pornind de la aceste date, s-a calculat distanţa filoge- netică dintre om şi cimpanzeu. Distanţa genetică este de 25—60 de ori mai mare decît cea dintre rasele umane. Iar între fiecare dintre marile rase umane şi cimpanzeu distanţa rămîne aceeaşi. Distanţa dintre om şi cimpanzeu este astfel mică, la fel de mică ca între două specii surori (fig. 31), comparativ cu distanţa între două specii conge- nerice substanţial mai mare.

Uluitor ! Toţi antropologii, şi nu numai ei, au subliniat, în cursul anilor, marile* deosebiri morfologice dintre om şi cimpanzeu : volumul creierului, anatomia bazinului, a piciorului, a mandibulei... sînt diferite. De asemenea ei se deosebesc prin mod de locomoţie, mijloace de ccfrnunica- ţie... De aceea ei au fost incluşi în familii separate. Acest punct de vedere este cu totul firesc pentru un morfolog. El este însă discutabil pentru un genetician [i].

[1] Maximilian C., *Timp şi destin biologic*, Edit. ştiinţifică, Bucureşti, 1973.

Geneticienii în<cep să vorbească despre două fenomene distincte, despre evoluţia morfologică şi despre evoluţia

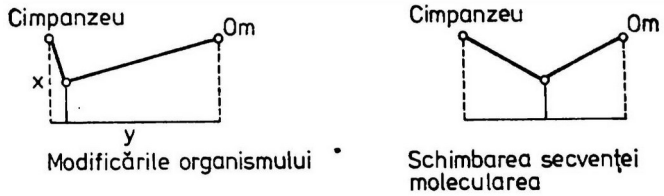


Fig. 31. Deosebirile dintre om şi cimpanzeu sînt mult mai importante la nivel fenotipic decît la nivel genetic (după King şi Wilson, 1975).

moleculară. Din nou exemplul cel mai interesant îl oferă omul şi cimpanzeul. Ei s-au desprins din acelaşi strămoş comun. în timp ce linia care a dus la om a evoluat — sub raport morfologic — rapid, linia care a dus la cimpanzeu a suferit modificări mai puţin importante. Remanierile ma- cromoleculare au fost însă la fel de importante şi într-o linie şi în alta. Aşa cum subliniau M.C. King şi A.C. Wilson (1975), modificările adaptative majore care au avut loc în ramura umană n-au fost probabil însoţite de o evoluţie accelerată a ADN-ului sau a secvenţei proteinelor.

Analiza pe care am prezentat-o ridică o întrebare : nu cumva diversitatea speciilor ar putea fi generată şi de altceva decît de modificarea structurii proteinelor şi, deci, de mutaţii în genele structurale ? în acest sens King şi Wilson cred, ca şi alţii, dealtminteri, că unele modificări anatomice majore sînt

expresia unor mutaţii care afectează nu structura genei, ci expresia ei. Ar fi suficient să se schimbe momentul activării unei gene sau nivelul activităţii ei şi întreaga dezvoltare embrionară ar fi restructurată. Dacă ipoteza este corectă, atunci speciaţia, ca fenomen general, şi diferenţele dintre om şi cimpanzeu, în cazul de faţă, s-ar datora cîtorva modificări în sistemul regulator. Modificarea ar fi, la rîndul ei, consecinţa unui rearanjament cromo- zomial, a unei duplicaţii, a unei inversiuni sau a unei trans- locaţii. în aceste restructurări, materialul genetic rămîne acelaşi, dar se modifică contextul în care operează genele, fapt demonstrat, aşa cum s-a văzut, şi de studiul structurii fine a cromozomilor.

Mecanismul evolutiv nu exclude tipul clasic, modificarea genelor structurale.

Totul se complică. După ce am acceptat decenii că singurul factor evolutiv este reprezentat de mutaţiile genice, structurale, ne-am trezit în faţa unui fenomen nou şi deocamdată greu de lămurit.

SPECIA

j

Unitatea evolutivă este specia. Iar specia este un sistem genetic închis. Ea cuprinde toate populaţiile care se încrucişează liber şi dau descendenţi fertili. Diferenţele morfologice sau fiziologice, de pildă, n-au nici o importanţă. Privite din acest punct de vedere, singurul valabil, toate populaţiile umane aparţin unei singure specii, poli- tipică (adică cu mai multe rase, cel puţin aşa se susţinea în antropologia clasică). Dovadă, uniunile între membrii unor populaţii cu totul deosebiţi morfologic : albi-galbeni, albi- negri, negri-galbeni. Din aceste uniuni au rezultat nenumăraţi descendenţi fertili. Speciile nu schimbă însă niciodată gene cu alte specii.

Pornind de la această premisă, ne întrebăm din nou, dacă omul contemporan provine dintr-o singură specie (monofiletism) sau din mai multe (polifiletism) ? Discuţia este însă într-o mare măsură inutilă. Deoarece toţi oamenii actuali aparţin unei singure specii, ei nu pot descinde decît dintr-o singură specie. întrebarea se complică în momentul în care vrem să ştim dacă specia a evoluat în întregime, o mare parte a ei sau numai un grup restrîns.

Fireşte, nu poate evolua întreaga specie. Din raţiuni pe care le vom discuta mai tîrziu, • numai o mică populaţie se transformă. La începuturile umanizării existau mai multe filumuri evolutive. Unul singur şi-a continuat evoluţia. Deoarece numărul indivizilor din fiecare specie era relativ restrîns, nu este greu de înţeles că din el s-ş desprins un grup.

De ce rămîn speciile distincte ?

Să pornim de la definiţia dată speciei mai înainte (o populaţie care nu schimbă gene cu altă populaţie). Pentru toată genetica clasică, un grup primar se scinda şi dacă formaţiile noi nu mai aveau posibilitatea să se încrucişeze şi să producă descendenţi fertili (în acest sens trebuie înţeles schimbul de gene), în timp se diversificau şi deveneau specii distincte. Izolarea este deci — ar fi

mai bine să spunem părea să fie — cauza primară a speciaţiei. Ulterior, interveneau mutaţiile, îndeosebi mutaţiile genice. Mutaţiile cromozomiale n-ar fi jucat un rol major în evoluţia lumii animale — aceasta este teoria clasică a speciaţiei.

Se presupunea — este adevărat, pe baza unui număr suficient de mare de fapte — că populaţiile au fost despărţite, de cele mai multe ori, de bariere geografice. Mai rar s-au adăugat deosebiri fiziologice sau de comportament. Oricum, trebuie să existe un zid despărţitor. Natura lui este mai puţin importantă. S-a remarcat însă că mecanismul izolant este o premisă indispensabilă începutului. Mai tîrziu, cînd schimbul de gene a devenit imposibil, cele două specii noi pot trăi alături în aceeaşi regiune.

S-au propus mai multe scheme de clasificare a mecanismelor izolatoare. In linii mari se deosebesc două categorii importante, ecologice şi genetice. în prima diviziune intră izolarea de habitat, unde fiecare specie ocupă o zonă distinctă ; izolarea sezonieră, în care speciile au perioade diferite de reproducere ; izolarea etologică, care pare să fie cea mai importantă, generată de comportamentul specific şi izolarea mecanică, întîlnită îndeosebi la insecte, ar- tropode, moluşte, fiecare specie avînd organe genitale externe adaptate specific unui partener de sex opus.[90]

Acest tip de izolare, considerat important în genetica tradiţională, trebuie considerat totuşi ca un fenomen secundar izolării genetice.

Izolarea genetică marchează începutul speciaţiei, cel puţin la speciile superioare. O dată cu apariţia accidentului genetic, apare şi izolarea reproductivă. încrucişarea este posibilă, dar fecundarea n-are loc sau dacă se produce, antrenează moartea timpurie a embrionului. Destul de rar, aşa se pare, se nasc hibrizi, dar ei sînt sterili.

Evident, aşa s-a întîmplat şi în istoria hominidelor. Formarea unei familii şi ulterior a unui grup cu 46 de cromozomi a separat definitiv noua linie de trunchiul primar, fiecare cu propriul său drum evolutiv. Nu ştim ce s-a întîmplat mai tîrziu şi orice ipoteză este o simplă speculaţie. Totuşi, putem admite că australopitecii robuşti, cel puţin, constituiau o specie distinctă cu alt univers genetic, deci care nu s-a încrucişat niciodată cu populaţiile Homo.

REGULILE EVOLUŢIEI

Mecanismul evoluţiei, în accepţia geneticienilor, începe să se contureze din ce în ce mai clar. Ar fi riscant să spunem că am ajuns aproape de capătul adevărului şi că anii care vin vor aduce numai detalii. Dimpotrivă, este aproape sigur că evoluţionismul actual se va transforma paralel cu achiziţiile geneticii generale.

In măsura în care datele geneticii, ge care le-am acumulat, sînt suficiente, vom încerca să conturăm cîteva din regulile evoluţieiAm evitat conceptul de legi — atît de drag veacului trecut —, deoarece ceea ce se

90 **Bănărescu, P., *Principiile şi metodele zoologiei sistematice,* Edit. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1973.**

numeşte în biologie o lege este de fapt o simplă descriere cu numeroase excepţii. In ultimele decenii au fost formulate zeci de „legi". Cele mai multe sînt eronate. Vom discuta succint numai cîteva. [91]

Evoluţia este ireversibilă. Este probabil fenomenul cel mai evident din istoria lumii vii. Evoluţia nu revine niciodată la punctul de plecare — puţinele excepţii cunoscute printre animalele inferioare nu anulează regula. Genetic vorbind, nici n-ar putea fi altfel. Evoluţia a însemnat restructurări cromozomiale, modificarea genelor şi a frecvenţei genelor. Odată un sistem genetic stabilit, el este îngheţat. Orice alterare duce la moarte. Cum ar putea întîmplarea să restabilească o structură genetică mai veche şi ea să asigure adaptarea ?

Evoluţia este irepetabilă. Fie.care specie nouă este rezultatul unor circumstanţe unice. Atît de numeroase şi atît de specifice, încît repetarea lor este imposibilă. Să presupunem, prin absurd, că în două specii surori ar apare aceleaşi mutaţii. Rezultatele ar fi total diferite, deoarece ele sînt iniţial diferite genetic şi deoarece trăiesc în ambianţe deosebite. Iată de ce o specie dispărută nu se va mai întoarce niciodată în freamătul lumii. Iată de ce nu mai este posibilă naşterea unor noi hominide.

Ritmurile evolutive au fost diferite. Modificările somatice apar extrem de lent. La foarte multe specii nu s-a observat nici o restructurare importantă de multe zeci de mii de ani. In condiţii experimentale, ritmul este mult mai rapid. De asemenea, în condiţii de izolare, evoluţia are — uneori, este adevărat — un caracter furtunos.

Indiferent de circumstanţe, paşii evoluţiei au fost inegali. Mari la început, mai mici şi mai lenţi după aceea. Explicaţia pare simplă. La început selecţia „caută" cele mai bune variante genetice. După aceea, „vrea" să păstreze ceea ce a obţinut. S-ar putea ca progresul ulterior să ceară un „preţ" genetic atît de mare încît să devină inacceptabil. Şi dacă circumstanţele mezologice nu se modifică, evoluţia se opreşte. Cîteva specii au rămas imobile de sute de milioane de ani. Evoluţia primatelor s-a supus şi ea acestei reguli. O parte dintre caractere au evoluat rapid în unele perioade, altă parte în alte perioade. în nici un caz evoluţia n-a fost constantă.

Am vorbit numai despre caracterele morfologice. La nivel genic, situaţia este cu totul alta. Foarte rar, frecvenţa unor gene se modifică în decurs de cîteva zeci de generaţii.

Nenumărate cercetări efectuate în ultimii ani au sugerat că ritmul de substituţie al aminoacizilor — şi deci şi al genelor — nu s-a modificat. M. Kimura (1971) a studiat rata de evoluţie a unor proteine cu structură cunoscută — hemoglobină citocrom C — şi a conchis că înlocuirea aminoacizilor s-a desfăşurat uniform, indiferent de linia evolutivă. Fiecare proteină a avut

91 **Maximilian C., *Logica evoluţiei biologice,* în Forum, 1972, t. IV, nr. 4, p. 78.**

propriul său ritm. Cito- cromul C a evoluat foarte lent, în timp ce hemoglobinele au evoluat de 2,5 ori mai repede. Deci proteinele ar evolua constant. Cele mai multe mutaţii sînt neutre şi explică numărul uneori foarte mare de alele de pe un locus dat. Nu toţi aminoacizii au fost substituiţi în cursul evoluţiei, înlocuirea unora alterează profund structura proteinei şi astfel scade fittness-ul individual.

Acceptînd premisa că rata de mutaţie a fost constantă, M. Kimura a calculat momentul în care două specii s-au separat dintr-un ascendent comun. Calculele lui concordă cu cele ale paleontologiei clasice. Astfel, linia care a dus la om s-a separat de linia care a dus la crap acum 350—400 de milioane de ani[92].

Iniţial, datele lui Kimura au fost primite fără prea multe rezerve. Mai tîrziu s-a văzut că nici rata de evoluţie a genelor n-a fost invariabilă. Dimpotrivă, în unele perioade evolutive au apărut mult mai multe mutaţii, iar în altele mult mai puţine decît postulase Kimura.

Evoluţia a fost oportunistă. în natură nu există nici un scop. Evoluţia n-a „urmărit" niciodată apariţia unei specii desăvîrşite, un final al „eforturilor" ei de miliarde de ani. A ales din ceea ce a găsit, din ceea ce a creat întîmplarea şi necesitatea. A selecţionat organismele care se pot adapta.

Dacă vrem să atribuim selecţiei vreun scop, atunci a avut unul singur — să asigure organismelor adaptarea la mediu. Nu trebuie totuşi uitat însă, aşa cum s-a subliniat de nenumărate ori, că omul a introdus conceptul de finalism în evoluţie.

Evoluţia şi progresul biologic. Orice modificare care permite organismului să se adapteze mai bine la mediu, constituie un progres. Privit ca atare, progresul face parte integrantă din evoluţie. Drumul spre omul actual a fost presărat de numeroase transformări care au făcut posibilă adaptarea la orice condiţii de mediu şi valorificarea tuturor posibilităţilor mezologice. Progresul n-a fost însă un fenomen general şi continuu. Este un adevăr larg admis în biologie, că progresul şi, implicit, avantajul selectiv depind de mediu. Ceea ce este un avantaj într-un mediu poate fi un dezavantaj în altul. Acesta este unul dintre adevărurile fundamentale ale geneticii.

Nu de puţine ori evoluţia nu duce la progres, ci la o specializare strimtă cate închide toate drumurile progresului. Dealtminteri, A. Huxley remarca odinioară că toate tendinţele evolutive, cu excepţia celui care a dus la om, s-au oprit încă din pliocen.

Evoluţionismul rămîne una dintre temele cele mai actuale ale geneticii. Este cert că în viitorul apropiat vom avea o altă imagine a complexului de factori care a generat evoluţia.

★

92 **Maximilian, C., Duca-Marinescu D., *Evoluţia nedarviniană,* în *Probleme actuale de biologie*, Edit. didactică şi pedagogică, vol. II, 1975, p. 130.**

In mod firesc, problemele evoluţionismului au preocupat literatura ştiinţifică scriindu-se mii şi mii de tomuri. La noi în ţară, din lunga listă de volume consacrate acestei teme, pe lîngă cele citate deja, vom reaminti şi altele : N. Ceapoiu, *Genetica şi evoluţia populaţiilor biologice* (1976) ; M. Tufescu, *Evoluţia speciilor animale* (1976) ; N. Botnariuc. *Biologie generală* (1974) ; P. Raicu, Veronica Stoian, Măriuca Nicolaescu, *Mutaţiile şi evoluţia* (1974) ; P. Raicu, *Genetica* (1974), V. Săhleanu, *Eseu de biologie informaţională* (1973), N. Botnariuc, *Organizarea şi evoluţia materiei vii* (1967). Pentru istoria evoluţionismului, informaţii deosebit de importante pot fi găsite în : V. Preda, *Tratat elementar de antropologie* (1974), L. Blaga, *Aspecte antropologice* (1976), P. P. Negulescu, *Scrieri inedite. Problema cosmologică* (1977).

CAPITOLUL 7
DRUMUL UMANIZĂRII

Decenii la rînd s-a considerat că primele organisme au apărut în cambrian. A trebuit să apară micropaleontologia pentru a coborî începuturile populării Pămîntului cu multe sute de milioane de ani. Dacă estimările actuale sînt exacte, atunci primele organisme au populat Pămîntul în urmă cu cel puţin 3 miliarde de ani. Sînt stromatolitele — formaţiuni similare unor foiţe — constituite din alge microscopice mineralizate. Toate aparţin precambrianului. Este aproape uluitor cît de rapid s-au constituit primele microorganisme pe planeta noastră. In numai un miliard de ani după apariţia Terrei (tabelul nr. 5).

Dincolo de 3 miliarde de ani începe necunoscutul. Este adevărat, s-au găsit chiar şi în straturi mai vechi de 3,4 miliarde de ani formaţiuni foarte simple, sferice, considerate uneori primele „organisme", dar dovezile nu sînt concludente. Meteoriţii ar fi putut conţine obiecte sferoi- dale cu totul similare. Apoi, structuri similare pot fi obţinute în laborator şi n-au nici una dintre caracteristicile organismelor. In rocile anterioare acestei vîrste nu s-a găsit nici o urmă de activitate biologică.

Evoluţia începuturilor rămîne plină de incertitudini. Descoperirea nucleului a constituit unul dintre evenimentele majore ale istoriei „vieţii". Nucleul a făcut posibilă evoluţia. Primele celule nucleate n-au decît un miliard şi jumătate de ani, iar primele forme cu reproducere sexuală au apărut 500 de milioane de ani mai tîrziu. De acum încolo, drumul tentativelor évolutif este liber.

I. Biberi[93] reamintea cîndva, impresionat — ca toţi ceî care s-au aplecat asupra diversităţilor „vieţii" — că pe

Tabel nr. 5. Marile etape ale evoluţiei vieţii în precambrian (după J.W. Schopf, 1975)

	Vir sta aproxima

93 **Biberi, I., *Viaţa şi moartea în evoluţia universului.* Edit. Enciclopedică română, Bucureşti, 1971.**

	tivă în milioane ani
Limita precambrian-cambrian	**600**
Originea fiinţelor macro-scopice	**800**
Originea protistelor prădătoare	**800**
Dezvoltarea sexualităţii — i cu meioză	**1 000 ;**
Originea celulelor nucleaté — cu meioză *	**1 500**
Apariţia atmosferei oxigenate	**2 000**
Microbiotele producătoare de 0_2 sînt larg răspîndite	**2 300**
Stromatolitele cele ma.' vechi cunoscute	**3 100**
Apariţia vieţii microscopice	**3 300**
Cele mai vechi roci sedimentare	**3**

cunoscute	**750**
Formarea	**4**
Pămîntului	**500**

Pămînt şi-au făcut apariţia, într-un ritm inegal, cam 500 000 000 de specii de animale şi vegetale. Acum Terra este populată doar de vreo 300 000 de specii vegetale şi cel puţin 1 200 000 de specii animale. De fapt, inventarul nu s-a terminat încă. Biologii anunţă în fiecare an descoperirea altora, a aproape 5 000 de specii vegetale şi a unui număr dublu de specii animale. Nimeni nu ştie, evident, unde este plafonul. Nimeni nu ştie, de asemenea, cîte dintre ele sînt realităţi biologice sau numai creaţii artificiale, născute din dorinţa atît de omenească de a descoperi şi, de ce nu, uneori de a-ţi lega numele de o descoperire. Nu are însă nici o importanţă. Preţios rămîne faptul că „viaţa", odată apărută, s-a ramificat permanent, în forme mereu mai variate.

Nu vom urmări evoluţia ca fenomen general, ci ne vom opri asupra ultimelor 33 de milioane de ani, asupra acelei perioade „fierbinţi" în care s-au conturat speciile din care se va desprinde ramura *Homo.*

INCERTITUDINILE ÎNCEPUTULUI

Cînd paleontologul englez R. A. Dart a anunţat descoperirea primei maimuţe-om — a lui *Australopithecus afri- canus,* la Taung, în Africa de Sud — se credea că s-a găsit mult aşteptatul inel de legătură dintre maimuţă şi om (1925). Este drept, uneori copilul de la Taung era privit drept o maimuţă, dar indiferent de părerile antropologilor, fiinţele care anunţau primul om, trebuie să-i fi fost asemănătoare.

Şi Africa a devenit ţinta paleontologilor. Aici se căutau, şi continuă să se caute, într-o atmosferă de entuziasm, începuturile umanizării. De-a lungul faliei Gregory, o porţiune din marele graben lung de aproape 4 000 de kilometri, care se întinde din Africa de Sud pînă în Etiopia, au ieşit la suprafaţă numeroase resturi fosile. Totul pare să confirme presupunerea lui Darwin că Africa a fost „leagănul omenirii".

Datorită unor spectaculoase descoperiri, din ultimele decenii, imaginea noastră despre primii paşi ai umanizării s-a schimbat însă. Avem certitudinea că Africa de acum cîteva milioane de ani (şi poate întreaga Lume Veche) s-a transformat într-un vast dmp experimental, în care natura trăia momente unice, hotărîtoare pentru întreaga istorie a Pămîntului. Atunci, mai multe maimuţe băteau la marea poartă a umanizării. Nu vom şti niciodată rite. Ştim doar că una singură a reuşit. Celelalte au eşuat şi au intrat în uitare.

în 1974 se admitea că punctul de plecare al tuturor ho- minidelor 1-a constituit Ramapithecus — o maimuţă născută în urmă cu cel puţin 18 milioane de ani, în Africa — mobilă, uluitor de mobilă, care a cucerit încet Europa şi Asia pînă în India. Ea a persistat, din raţiuni cu totul necunoscute, neschimbată aproape 10 milioane de ani. Dar acum 8 sau 10 milioane de ani a început să se diversifice şi numai în cîteva milioane de ani s-au conturat mai multe linii

evolutive. Poate că la baza acestui fenomen au stat schimbări climatice drastice ; poate ! (tabel nr. 6).

***Tabel nr*. 6. Scara timpului hominidelor (după S. Fleming, 1976)**

c. 33 milioane ani — *Oligopithecus savagei,* cel mai vechi hominid fosil (Fayoum, Egipt).

c. 28 milioane ani — pongidul *Aegyptopithecus zeuxis* şi gilobatidul *Aelopithecus chirobates* — coexistă în Fayoum.

c. 19 milioane ani — pongidelè reprezentate de diferite

» specii de *Dryopithecus* (africanus, nyanzae, major, gordoni, vancouve- ringi), hilobatide reprezentate de specii de *Limnopithecus* în Africa de est — Songhor, Koru, Napak.

c. 17 milioane ani — cele mai timpurii hominide apar în Europa, la Klein, Hadersdorf (Austria).

c. 14 milioane ani — are loc dihotomia hominide-pongide, apare *Ramapithecus wickeri,* distinct de formele evoluate de *Dryopithecus.*

c. 12 milioane ani — prima evidenţă a hominidelor în afara Africii, la Siwaliks (India) — *Remapithecus punjabicus.* Pongidele sînt reprezentate de noi specii de *Dryopithecus — indicus* şi *sivalensis,* iar cele europene de D. *fontani* şi D. *laietanus.*

c. 11 milioane ani — în Kenja, pe marginea lacului Ba- ringo, s-a găsit un molar, singura evidenţă a hominoizilor.

c. 5,5 milioane ani — mandibula de *Australopithecus afri- canus* de la Lothagam redeschide lista hominidelor fosile din Africa.

c. 5 milioane ani — specia *Homo (?),* un fragment de braţ găsit la Kanapoi.

c. 3,5 milioane ani — dihotomia *Homo-Australopithecus* — demonstrată de resturile fosile de la Laetolil (Tanzania) şi Hadar (Etiopia).

c. 3—2,1 milioane ani — *Australopithecus africanus,* găsit în Africa de Sud, la Sterkfontein şi Makapansgat deschide linia hominidelor fosile. Linia *Homo* continuă în Africa de est cu craniul 1470 de la Koobi Fora (Lacul Rudolf).

c. 1,8 milioane ani — *Australopithecus boisei* şi *A. robus- tus,* găsite la Olduvai.

c. 1,6 milioane ani — primii *Homo erectus,* în Kenia.

c. 1,3 milioane ani — cea mai veche „industrie" de topo- raşe de piatră de mînă (Olduvai şi Natron — Tanzania).

c. 1,1 milioane ani — *Homo erectus,* în valea Olduvai.

c. 1,0—0,6 milioane ani — *Homo erectus* se răspîndeşte în Lumea Veche.

Nimic nu este mai dificil decît încercarea de a ordona resturile fosile descoperite în zorii umanizării, în Africa. Orice tentativă — inclusiv cea de faţă — are un caracter

provizoriu. De la început sîntem puşi în faţa unei alternative extrem de dificile. în urmă cu cîteva milioane de ani, Africa era dominată de o singură linie de hominide şi întreaga diversitate de forme nu era nimic altceva decît expresia variabilităţii individuale, sau, dimpotrivă — aşa cum spuneam încă de la început —, mai multe specii de maimuţe încercau să devină oameni ? Prima ipoteză este cea mai puţin plauzibilă. Aceasta nu înseamnă că nu are apărători. S-a afirmat că toate hominidele străvechi aparţin unei singure specii — *Australopithecus africanus.* Este părerea lui C. L. Brace şi M. H. Wolpoff (1975).

Totuşi, un asemenea punct de vedere, remarcam şi mai sus, este improbabil. Cei mai mulţi paleontologi cred că în Africa au existat cel puţin două linii evolutive, mai probabil trei sau chiar patru.

O primă tentativă de umanizare este cunoscută doar printr-o parte de mandibulă, descoperită pe marginea lacului Rudolph, în 1972. Reprezintă ea singura urmă a unei largi populaţii sau este un simplu accident păstrat prin şansă ? Nu ştie nimeni.

Mult mai clară este linia robustă a australopitecilor *(Australopithecus robustus* sau *Paranthropus robustus).* Pare să se fi format acum ceva mai puţin de 3,5 'milioane de ani şi a supravieţuit aproximativ 2,5 milioane de ani. Ramura pornise pe drumul umanizării. Reprezentanţii ei aveau mers biped. Cel mai cunoscut reprezentant al grupei este *Zinjanthropus boisei,* găsit în „fabulosul defileu" de la Olduvai (Tanzania). Surprinde prin puternica lui creastă sagitală, la fel de puternică ca cea observată la unele gorile şi mult mai proeminentă decît a oricărui alt parantrop. Torusul supraorbital este impresionant. Capacitatea cranianã este însă relativ mare — 600—700 cm^3. Poate cu *Zinjanthropul* s-a terminat una dintre marile aventuri ale umanizării. Evoluţia unei specii atît de specializate părea imposibilă. Nimic nu le împiedica însă să supravieţuiască ca atare. Dacă s-ar fi întîmplat aşa, am fi putut analiza de pe alte poziţii „capriciile" evoluţiei.

S-a vorbit mult despre cauzele dispariţiei lor. Nu sînt, bineînţeles, decît ipoteze. Se crede că parantropii mai puţin favorizaţi evolutiv au fost împinşi de forme mai evoluate spre periferiile Africii, spre ţinuturile cele mai puţin ospitaliere. Acolo ar fi dispărut, incapabili să se adapteze la mediu sau poate vînaţi de australopiteci.

Dar problemele nu s-au terminat. In Asia, întîmplarea a pus in mîna antropologilor cîteva resturi fosile neobişnuite. Ele au fost incluse într-o specie aparte — aceasta este cea mai mare slăbiciune a zoologilor (!) — *Meganthropus paleojavanicus.* Numele spune multe. *Meganthropus* — cunoscut doar prin maxilarul inferior şi cîţiva dinţi — era foarte robust, mult mai puternic decît omul contemporan. El rămîne o fiinţă enigmatică. Atîta vreme cît nu se va

descoperi şi craniul, va fi imposibil de spus dacă era un parantrop sau un pitecantrop. în orice caz este la fel de vechi ca şi cel mai vechi pitecantropi, aproape 1 milion de ani (sau, după alte păreri, 2 milioane de ani).

O grupă privilegiată — cel puţin în literatura antropologică — este cea a australopitecilor. Au fost primii cunoscuţi şi de cîteva decenii generează numeroase discuţii. Multă vreme — mai bine spus atîta timp cît nu se cunoşteau forme contemporane, dar mai evoluate — s-a presupus că ei au constituit prima specie *Homo.* Prezumţiile nu erau nejustificate. Ei aveau multe trăsături de homi- nide : mers biped şi oase lungi cu aspect modern ; craniul avea însă proporţiile craniului de maimuţă, dar conturul sugera viitorul om. Capacitatea cranianã era variabilă, dar — în general — era mai mare decît a maimuţelor de azi. în 1963, o descoperire senzaţională, atunci, aruncă primele mari îndoieli asupra rolului australopitecilor. Tot la Olduvai, soţii Leakey au scos la suprafaţă urmele unor ho- minide neobişnuite, ale unor fiinţe cu membre inferioare cu totul asemănătoare celor ale lui *Homo sapiens*, care putea să aibă 120 cm înălţime şi al cărui craniu, cu capacitate relativ mare — 500—650 cm^3, se deosebea simţitor de cel al australopitecilor cunoscuţi. L-au numit *Homo habilis* şi l-au considerat primul reprezentant al liniei *Homo.* A fost găsit în straturi vechi de aproximativ 2 milioane de ani (fig. 32).

Nici astăzi nu s-a ajuns la un acord asupra poziţiei sis- temice a lui. După ideile lui D. Pilbeam şi S. J. Gould (1974) — pentru a nu cita decît una dintre ultimele ipoteze — *Homo habilis* are dreptul la un *lof* aparte în lumea hominidelor de acum cîteva milioane de" ani ; cu el începe linia *Homo.* Australopitecii şi parantropii sînt simple tentative eşuate de umanizare. Se pare totuşi că *Homo habilis* este un australopitec tardiv. El ar putea fi scos de pe linia

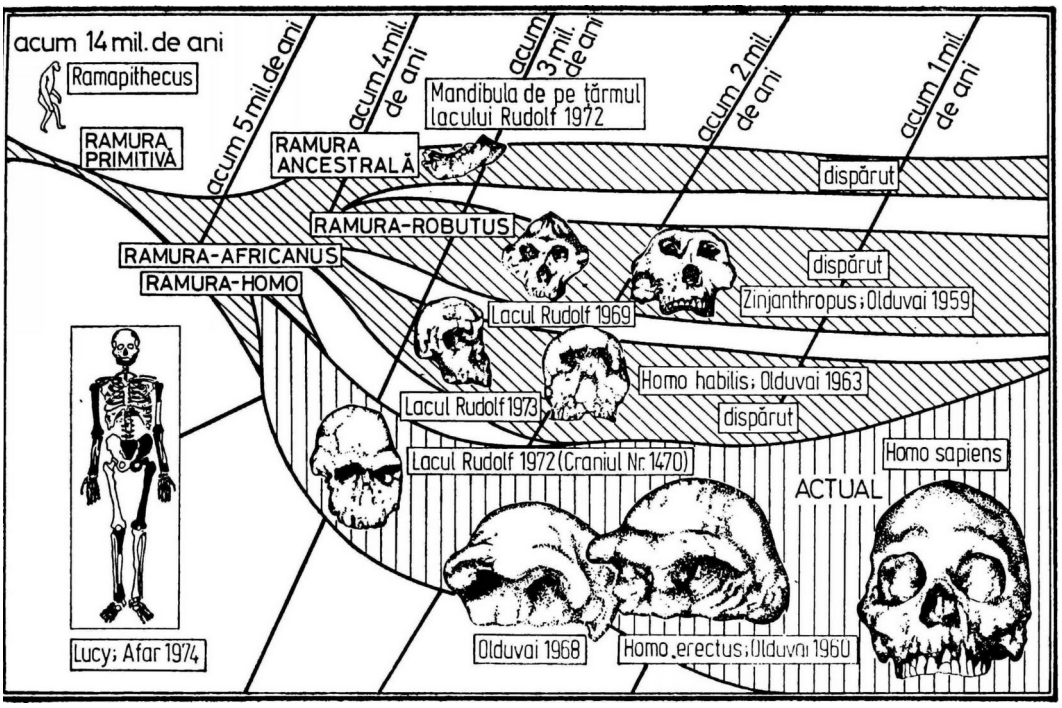


Fig. 32. Cele patru drumuri ale evoluţiei hominidelor.

umană, deoarece în acelaşi timp cu el trăiau hominide mult mai evoluate.

Faptele, şi aşa complicate, au devenit şi mai neclare odată cu descoperirea în China a unor dinţi, probabil de australopitec. Spunem probabil, deoarece n-ar fi exclus ca ei să fi aparţinut lui *Homo erectus.*

Dacă timpul va dovedi că australopitecii au populat China şi parantropii Djawa, va trebui din nou să ne revizuim părerile asupra evoluţiei umane. Poate cîndva vom admite că strămoşul lui *Homo* şi-a întins stăpînirea asupra Africii, Asiei şi Europei. Apoi, în regiuni cu condiţii de mediu extrem de deosebite, evoluţia a continuat spre forme oarecum similare.

în cea mai mare parte a locurilor unde s^au găsit resturile lui *Homo* s-au descoperit şi australopiteei. O asociaţie care nu poate fi întâmplătoare — cel puţin aceasta este părerea lui B. Blumenberg şi N. B. Todd (1974) — şi care ar fi fost imul dintre acei factori imprevizibili care au hotărît destinul unor specii.

Dacă într-adevăr a fost aşa, atunci între cele două genuri au existat relaţii speciale cu valoare adaptativă. Care ? Poate, împreună, rezistau mai uşor animalelor de pradă din jur. Mai probabil, micile grupe de *Homo* vînau, iar grupele de australopiteei îi urmau pentru a strînge resturile animalelor vînate. *Homo* i-a tolerat atîta vreme, cît vînatul era abundent.

Odată cu apariţia lui *Homo erectus,* australopitecii au dispărut. N-ar fi exclus ca *Homo erectus* să fi dezvoltat mijloace de apărare mai eficiente, faţă de animalele de pradă şi astfel relaţiile cu australopitecii să fi devenit mai puţin importante. Sfîrşitul asociaţiei a însemnat şi dispariţia australopitecilor. Ipoteza este greu de susţinut, dar n-avem alta mai plauzibilă.

HOMINIDELE TIMPURII

/

în timp ce australopitecii şi parantropii „încercau" să-şi continue drumul, îşi anunţa apariţia un grup de hominide, cîştigătoarele competiţiei. în lipsa unei idei mai bune a savanţilor, aceste hominide au fost numite „homi- nide timpurii". Se pare că ocupau o bună parte din Africa de est. Cîteva dintre ele sînt celebre.

Lucy. Lucy este numele unei celebre eroine dintr-o melodie lansată de nu mai puţin faimoasa formaţie a „Beatles"-ilor. Probabil, îndrăgostiţi de ea, membrii echipei care săpau în Afar (Africa de est) i-au dat numele uneia dintre cele mai importante descoperiri paleoantropo- logice ale acestui secol. Şi astfel, Lucy a intrat în galeria marilor personalităţi ale evoluţiei umane. Aşa cum spuneam, Lucy a fost găsită la Afar, acum un deşert dezolant, străbătut uneori de populaţia afari, situat la 200 de kilometri vest de golful Aden. Probabil, cu mii de ani în urmă, Afarul era o savană şi poate la fel era cu cîteva milioane de ani mai înainte, atunci cînd a văzut apariţia celui mai vechi reprezentant al liniei *Homo,* a lui Lucy. S-a păstrat surprinzător de mult, aproape 40% di[11] schelet.

Atunci cînd studiul» va fi terminat, vom şti multe despre începuturile umanizării. Nu s-a stabilit vechimea exactă a resturilor fosile. După toate probabilităţile, Lucy are 3—4 milioane de ani.

Lucy era un mic hominid de 20—22 de ani, a cărui înălţime nu depăşea 120 cm, cu mers drept, cu oase lungi, aproape moderne. Pe baza acestui element, nu există încă alte date, Lucy a fost considerată provizoriu, capătul de linie *Homo.*

La fel de vechi sînt fosilele descoperite, tot în Afar, de echipa lui Don Johanson. Aici, în acest „vis" al paleontologilor, şansa a păstrat resturile a doi copii de 4—5 ani şi ale mai multor adulţi (3—5). Din tot ceea ce a găsit, Johanson a reconstituit o mînă despre care se spune că ar fi fost la fel de mobilă ca mina omului actual.

Craniul 1470. Faimosul „craniu 1470" — descoperit pe marginea lacului Rudolph, în Kenya — este mult mai tînăr decît Lucy, aproximativ 2 600 000 de ani. Despre el se ştie deocamdată puţin. Avea o capacitate craniană surprinzător de mare — 800 cm^3 —, semnificativ mai mare decît a tuturor contemporanilor săi. In acelaşi strat s-au găsit şi cîteva oase lungi. Aşa cum se presupune, aparţin unei fiinţe cu mers biped, aproape perfect.

în grupul acestor hominide au fost incluse şi alte fosile, mai puţin bine păstrate.

★

Să încercăm să reconstituim această lume veche, a cărei existenţă nici nu o bănuiam în urmă cu două decenii. Era o populaţie cu multe caractere umane, cu capacitate craniană mare şi înălţime de 120 cm, ceva mai mică decît a pigmeilor din bazinul fluviului Congo. Nu ştim cînd au dispărut ultimii reprezentanţi ai acestei lumi. Bănuiam însă că grupe mici de supravieţuitori cutreierau încă Africa de acum un milion de ani, după ce au fost contemporani, cel puţin cîteva zeci de mii de ani, cu *Homo erectus.*

HOMO ERECTUS

La început a fost o sugestie. într-una din înflăcăratele lui prelegeri, E. Haeckel a presupus că cel mai vechi reprezentant al omului ar trebui căutat în regiunea indo- malaeză, acolo unde există încă orangutani. L-a ascultat Eugen Dubois, un anatomist din Amsterdam şi un evoluţionist convins. A plecat spre Djawa, în 1887, şi doi ani a răscolit zadarnic peşterile. în 1859 a aflat despre descoperirea unui craniu fosil la Wadjak, pe coasta sudică a insulei. S-a dus acolo şi un an mai tîrziu a găsit un nou craniu asemănător primului exemplar. Craniile erau însă relativ recente. Dubois căuta începuturile omului, acel inel de trecere între maimuţă şi om. în 1890 a descoperit, la Ke- dung Brebus, la vreo 40 kilometri sud-vest de Trinil (Djawa) o calotă craniană şi alte cîteva resturi, pe care le-a atribuit unui cimpanzeu (deşi această maimuţă n-a trăit în Asia). Doi ani mai tîrziu, a găsit în acelaşi loc un femur, care nu se deosebea cu nimic de acela al unui om modern. Şi, aproape firesc, nimeni n-a acceptat ideea că

femurul şi craniul ar putea aparţine aceluiaşi individ. Aşa a început istoria pitecantropilor.

Din motive pe care nu le vom şti niciodată, E. Dubois a înconjurat cu tăcere descoperirile sale. De-abia în 1918 a vorbit despre ele şi de-abia în 1922 a publicat o descriere amănunţită. Totul este misterios în istoria descoperirilor de la Trinil. De atunci Djawa a rămas cel mai bogat rezervor de „pitecantropi". Aria lor de răspîndire a fost permanent extinsă, au fost găsiţi în R. P. Chineză, în Europa şi în Africa.

Aşa cum s-a întîmplat, şi se mai întîmplă în paleontologie, flecare rest uman a fost atribuit unei specii — *Pi- thencanthropus erectus, Sinanthropus pekinensis...* Sub influenţa geneticii, paleontologia a reanalizat resturile osoase şi a remarcat că diferenţele dintre fosilele din Djawa şi cele din China, de pildă, nu sînt atît de mari încît să justifice separarea lor în specii distincte. Mult mai firesc ar fi ca toate să fie incluse într-o singură specie — *Homo erectus* (omul cu mers biped) *(H. erectus erectus* i se spune *Pithecantropusului erectus,* iar H. e. *pekinensis* a fost *„rebotezat"* sinantropul).

Homo erectus rămîne, prin întreaga lui înfăţişare, un important pas înainte în evoluţia omului. Craniul era lung şi scund, cu frunte fugindă şi torus supraorbitar deosebit de puternic. Capacitatea cranianǎ era relativ mare, între 900 şi 1 300 cm^3. Reliefurile osoase erau proeminente, dovadă a unei musculaturi puternice.

La Sangiran s-au găsit două cranii care păstrau cîteva părţi din masivul facial. Surpriza a fost mare. In locul unei feţe primitive era o faţă evoluată, toate proporţiile păstrate, bineînţeles : largă şi proiectată înainte ca* şi la fosilele mai vechi, fără fose canine, cu nas larg, orbite rectangulare şi profunde. Mersul era biped, fără să atingă însă perfecţiunea mersului omului modern. înălţimea, dacă a fost corect estimată, între 170—180 cm [94] (fig. 33).

In Asia de est şi sud-estică, în China şi Indonezia, regiunile care au dat cele mai numeroase resturi de *Homo erectus,* drumul omului, pînă la naşterea „pitecantropilor" şi „sinan tropilor", este practic necunoscut. Aşa încît nu ne rămîne decît să încercăm să-i plasăm în timp, aşteptînd ca descoperirile viitoare să ne lămurească dacă dintr-un punct comun — să spunem *Ramapithecus* — evoluţia a continuat independent în Lumea Veche sau dacă — ceea ce pare mai probabil — un hominid asemănător lui Lucy a plecat să cucerească Pămîntul şi el a generat toate populaţiile lui *Homo erectus.*

In Africa, evoluţia pare mai simplă. *Homo erectus* derivă din *Homo timpuriu.* El, *Homo erectus,* a apărut la începutul pleistocenului mijlociu — în urmă cu aproxima-

94 **Maximilian, C., *Evoluţia biologică a omului,* Edit. politică, Bucureşti, 1972.**

Fig. 33. Reconstituirea unui pitecantrop — *Pithecan- tropus erectus* (după Soejno, 19G9).

tiv un milion de ani — şi ar fi supravieţuit pînă acum 400—500 de mii de ani. In Djawa ar fi apărut ceva mai tîrziu, acum 800 000 de ani şi unul dintre ei, *Homo erectus soloensis,* pare să fi rămas pe „cîmpul de luptă" pînă acum 200 000 de ani. Ultimii „luptători" au fost contemporani cu primii sapiens. Ceilalţi *Homo erectus* din China şi din Europa (Vértesszôllos — R. P. Ungară şi Heidelberg — R.F.G.) sînt mult mai tineri, de aproximativ 500 000 de ani. Această schemă are o logică perfectă. Ultimele descoperiri au complicat însă înofe o dată antropo- geneza. La începutul anului 1976, Richard Leakey a găsit, în nordul Kenyei, o nouă fosilă „senzaţională", veche de 1,6 milioane de ani. Dintr-o dată toate faptele s-au schimbat. Geneza lui *Homo erectus* trebuie să fi început cu cel puţin cîteva sute de mii de ani în urmă. Atunci cînd înflorea lumea australopitecilor şi a succesorilor lui Lucy, într-un colţ al Africii se contura marele cîştigător, *Homo erectus.*

DESTINUL „PITECANTROPILOR"

Pentru R. Leakey, *Homo erectus* este o simplă ramură colaterală a liniei care a dus la om. Cu caracterele lui masive şi oarecum primitive, nu putea genera un om atît de evoluat ca presapiensul despre care vom vorbi mai departe. Dacă au dispărut, trebuie să reluăm întrebarea : de ce ? Dacă estimările lui Teuku Jacob (1975) sînt corecte, atunci numai în Djawa pleistocenă ar fi trăit aproximativ 125 000 de pitecantropi. Este greu de presupus că au fost exterminaţi de un hominid mai evoluat, deoarece pînă acum nu s-a găsit nici o urmă.de neandertalieni (aceasta nu exclude posibilitatea existenţei lor).

Jacob aducea în discuţie o serie de ipoteze : infantici- dul şi gerontocidul ca soluţii extreme pentru a rezolva problema hranei ; reducerea treptată a numărului de copii, datorită diminuării rezervelor alimentare ; apariţia unor

epidemii. Chiar dacă pitecantropii ar fi dispărut, indiferent cum, este, teoretic cel puţin, aproape exclus ca toate populaţiile lui *Homo erectus* să fi avut acelaşi destin. Cei mai mulţi antropologi cred că *Homo erectus* şi-a continuat cursa. Numai timpul va demonstra, totuşi, dacă *Homo erectus* este cel mai spectaculos eşec al evoluţiei sau veriga firească dintre hominidele timpurii şi omul sapiens.

O LUME DISCUTATA

Cînd Schafhausen — un binecunoscut anatomist din Bonn — a văzut craniul descoperit pe valea lui Neander (1856) a spus că el aparţine „unei rase barbare şi sălbatice" (A. H. Brodrick, 1964)[95]. Nu, a susţinut antropologul Pruner Bay, omul din Neanderthal „era un celt[96] — care semăna oarecum cu un irlandez modern, cu o organizare mintală coborîtă". Este sigur un craniu anormal — a afirmat secolul trecut R. Virchow — şi opinia lui a dominat mulţi ani antropologia. Puţini au înţeles semnificaţia exactă a craniului. E. Huxley 1-a considerat o varietate primitivă de om „diferită de sapiens", dar nu cu totul distinctă anatomic". W. King, profesor la colegiul Queen, a văzut în el o specie *Homo*, care a trăit în epoca glaciară.

Istoria neandertalienilor a debutat furtunos. Şi, de un secol, rămîne unul dintre subiectele cele mai „calde" ale antropologiei.

în 1906, în plină gândire darvinistă, Gustav Schwalbe, anatomist şi antropolog din Strassbourg, propune prima schemă a evoluţiei hominidelor, bineînţeles pe baza puţinelor materiale cunoscute. După părerea lui, cea mai veche populaţie umană era constituită din „pitecantropi". Ei au evoluat şi au dat naştere neandertalienilor *(Homo nean- derthalensis)* pe care mai tîrziu, fără nici o explicaţie, i-a numit *Homo primigenius.* Ultimul apărut a fost *Homo sapiens fossilis.* Neandertalienii ar fi fost deci un inel de legătură între formele primitive de pitecantropi şi omul modern. Această ipoteză a circulat mult timp în antropologie şi paleontologie.

Cam în acelaşi timp, un alt antropolog celebru, francezul M. Boule, conchidea că neandertalul era mult prea divergent pentru a constitui o etapă în evoluţia omului.

Deşi apăruţi mai de timpuriu (începînd din glaciaţia Riss), neandertalienii au fost singurii stăpîni — aşa se pare — ai Europei în timpul ultimei perioade glaciare — Würm — perioadă care a început în urmă cu 70 000— 80 000 de ani. Au atins un maximum de dezvoltare în ultima etapă, în Würm recent. înfăţişarea lor este bine cunoscută. Erau mai curînd scunzi şi îndesaţi, cu oase masive şi cu articulaţii puternice, semn al unei forţe musculare neobişnuite. în linii mari oasele lungi sînt cu totul similare cu cele ale omului modern. Craniul este însă caracteristic. Dacă îl comparăm cu cel al unui om actual, el este

95 **Brodrick, A. H., *Man and His Ancestry,* Fawcett Publ., New York, 1966.**

96 **Celt = nu are nici o semnificaţie exactă.**

primitiv. în acelaşi timp el este însă evoluat, dacă îl comparăm cu craniul lui *Homo erectus.*

Craniul unui neandertalian tipic — ales fireşte arbitrar — este mai alungit, mai scund şi mai larg decît al lumii actuale. Faţa îl deosebeşte uşor de urmaşii lui ; deasupra orbitelor se întinde un torus (arcade supraorbi- tare) bine dezvoltat, care adăposteşte sinusuri frontale largi. Orbitele sînt mari, profunde şi rotunde. Cavitatea nazală era largă, iar nasul proeminent. Tipic pentru ne-andertalieni este faţa puternică. Dacă se mai adaugă şi faptul că dinţii erau plasaţi înainte în raport cu masivul facial şi mandibula şi că ultima nu avea bărbie sau avea doar o schiţă, avem o imagine suficient de clară. Fireşte, diversitatea individuală era mare.

IN AFARA EUROPEI

Asia şi Africa n-au părăsit scena evoluţiei omului. Au trăit ca şi Europa succesele şi eşecurile evoluţiei. Ştim însă destul de puţin despre drumurile hominidelor în ultimele sute de mii de ani. în Africa s-au descoperit numai două cranii neandertaliene. Primul a fost găsit la Broken-Hill, în Zambia, în 1921. Celălalt, la Saldanha, la nord de Cape Town[97].

Mult timp s-a bănuit că omul de la Broken-Hill a fost contemporan cu neandertalienii europeni. De curînd, o nouă analiză a animalelor găsite în peşteră (în afară de resturile neandertaliene) şi mai ales o nouă datare au demonstrat că el are o vechime de aproximativ 100 000 de ani, mult mai mare deci decît a neandertalienilor clasici europeni. Şi înfăţişarea lor este mai primitivă. Chiar şi capacitatea cranianã este inferioară mediei neandertalienilor europeni. A fost inclus printre neandertalieni, aşa cum a fost inclus şi omul de la Saldanha, doar pentru că avea un craniu scund şi burelete supraorbitare puternice.

Ei sînt produsul dezvoltării locale a unei linii care şi-a terminat evoluţia. în acelaşi timp, Africa „vedea" evoluînd o linie care ducea la *Homo sapiens sapiens.* Din această tentativă s-a păstrat un singur document — craniile descoperite de Richard Leakey, în 1967, la Omo, în Etiopia. Ele seamănă cu cele de la Skhul şi Qafzeh, unele sînt moderne, altele arhaice. Straturile în care au fost găsite nu sînt prea vechi — 37 000 de ani —, dar se poate afirma, cu certitudine, că în spatele lor stau multe zeci de mii de ani de istorie.

NEANDERTALIENII DIN ASIA NORD-ESTICA

Mult mai puţin clară este situaţia neandertalienilor din Asia sud-estică. Pe marginea rîului Solo din Djawa s-au găsit mai multe cranii primitive — masive, cu torus supra- orbitar puternic, cu o capacitate cranianã mică. Faţa lipseşte. Ele au similitudini cu craniile mai vechi ale lui *Homo erectus* şi sînt descendenţii lor direcţi. Ca şi neandertalienii clasici africani, n-au participat direct la formarea omului actual. Pentru mulţi antropologi ei ar putea fi consideraţi chiar reprezentanţii caracteristici ai lui *Homo erectus.*

97 **Feustel R., *Abstammungsgeschichte des Menschen,* G. Fischer. Jena, 1976.**

LA O EXTREMA

Părerile asupra locului neandertalienilor în istoria horn in idelor variază considerabil. Pentru unii antropologi, ei constituie unul dintre marile eşecuri ale evoluţiei. Sînt descendenţii lui *Homo erectus* — ca şi *Homo sapiens sapiens* —, dar au intrat pe unul dintre drumurile înfundate ale evoluţiei şi au pierit. Neandertalienii nu constituie astfel puntea spre omul modern. Este reluat, în numeroase variante, vechiul punct de vedere al lui Boule.

LA CEALALTĂ EXTREMA

Sub influenţa geneticii, părerile èii început să se schimbe. Unul dintre pionierii geneticii moderne, Th. Dobzhansky (1963) a avansat o ipoteză fecundă. în istoria ho- minidelor, în fiecare etapă a evoluţiei, a existat numai o singură specie cu mai multe rase. întreaga lume neander- taliană, cu toată diversitatea ei, aparţinea unei specii. Dar unei specii în care e inclus şi omul actual. Ipoteza a părut şocantă. Neandertalienii nu mai sînt nimic altceva decît reprezentanţii timpurii ai speciei *Homo sapiens.* Ei au fost numiţi *Homo sapiens neanderthalensis,* iar populaţia actuală — ca şi vechiul *Homo sapiens fossilis* — în *Homo sapiens sapiens.* Nu este decît o evoluţie în timp a aceleiaşi specii'[98].

Teoria este corectă doar în cazul în care s-ar descoperi „intermediari" sau în care se demonstrează că între cele două populaţii — vechi şi recente — au avut loc încrucişări din care au rezultat descendenţi fertili. S-au găsit cîteva cranii atribuite unei perioade de tranziţie. Dar nu sînt concludente. Rămîne, prin forţa împrejurărilor, o singură posibilitate : să se descopere o populaţie cu caractere amestecate neandertaliene şi moderne. Ea a fost găsită în peşterile de pe muntele Cârmei (Israel). Resturile fosile, relativ numeroase, sînt surprinzător de polimorfe. Iată ce scriau, cu mai mulţi ani în urmă, Keith şi McCown, într-un mare studiu consacrat acestei populaţii : „Este izbitor cît de mare este variaţia acestor vechi oameni... Nu èste nici o exagerare să spunem că, dacă aceşti indivizi àr fi fost găsiţi în locuri diferite, în momente diferite, şi dacă fiecare ar fi fost descris de alt antropolog sau anatomist, am fi avut un număr corespunzător de rase fosile".

S^a spus că populaţia de pe muntele Cârmei aduce multaşteptata dovadă a unităţii de specie a lui *Homo sapiens* — timpuriu şi tardiv. Şi s-ar putea, parţial, să fie aşa. Dar s-ar putea, la fel de bine, ca aceste forme să fie mărturia evoluţiei independente spre omul modern.

Aceeaşi supoziţie a influenţat şi reconstituirea figurii neandertaliene. In mod obişnuit, antropologii au tins să dea acestor indivizi o înfăţişare brutală, aproape animalică. Intervenea în reconstituire şi ideea atît de larg admisă că neandertalienii erau mai aproape de pitecantropi decît de noi. Schimbarea punctului de vedere modifică şi fizionomia neandertalienilor. Ei ar fi putut fi mai

98 ***Dobzhansky, Th., Genetic Entities in Hominid Evolution, în Classification and Human Evolution, Ed. S. L. Washburn, Wenner- Gren Found, 1963.***

apropiaţi de omul modern, aşa cum demonstrează convingător imaginea din fig. 34.

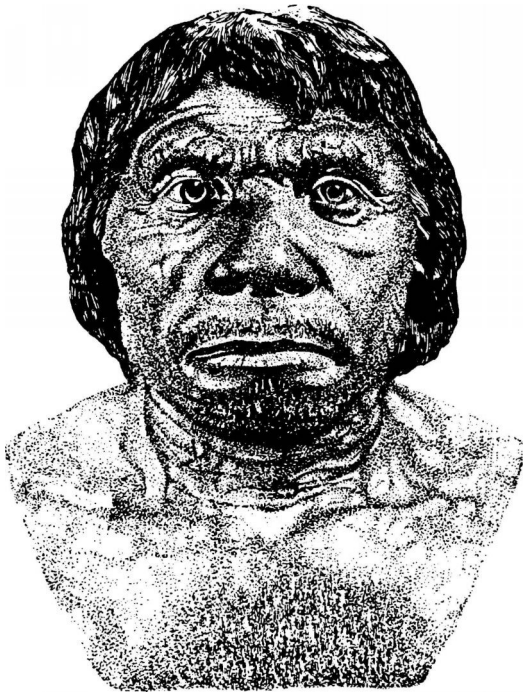


Fig. 34. Reconstituirea unui neandertalian (după Brace, 1968).

în sfîrşit, o ultimă dovadă, generată tot de genetică. Pe măsură ce numărul descoperirilor creşte, devine mereu mai clar că „fenomenul neandertalian" nu este o caracteristică europeană. Neandertalienii au fost găsiţi în straturi la fel de vechi ca cele de pe muntele Cârmei, în Orientul Apropiat, şi nu numai acolo. Sînt mai puţin evoluaţi, dar faptul în sine nu are nici o importanţă. în timp ce unele grupe au evoluat mai repede, altele au.fevoluat mai lent.

Concluzia începe să se contureze mai clar. Pentru o parte dintre antropologi „nu există nici o raţiune pentru a contesta neandertalienilor statutul de strămoşi direcţi ai omului recent" (C. L. Brace, 1968). Să fie acesta adevărul ?

PRESAPIENSUL

Se consideră de unii oameni de ştiinţă (V. Vallois ş.a.) că înaintea „exploziei" neandertalienilor s-a conturat un grup aparte de hominide, cu caractere de amestec între modern şi ne ändert aii an.

Craniul de Swanscombe (Kent, Anglia), din care s-au păstrat doar cîteva oase, parietal şi occipital, are un aspect extrem de modern, încît nu poate fi deosebit de cel al unui om actual. Şi are o vechime de cel puţin 200 000 de ani. Este o dovadă remarcabilă că *Homo sapiens sapiens* şi-a început drumul, un drum propriu, cu mult mai înainte decît s-a crezut. Contemporan cu el, a fost omul de la Stein- heim, de pe lîngă Stuttgart. El păstrează trăsături primitive, craniul scund cu burelet supraorbitar puternic. Faţa este însă dreaptă. încadrarea lui este discutabilă. în general, este considerat fie o formă de

trecere între nean- dertalieni şi sapiens, fie alături de omul de la Swanscombe, punctul de plecare al liniei *Homo sapiens sapiens.* La urma urmei, este firesc ca acum 200000 de ani să fi trăit o populaţie cu multe trăsături primitive. Apoi, timp de aproape 100 000 de ani, pînă în interglaciarul Riss- Würm, „tăcerea" care acoperă evoluţia hominidelor europene este spartă doar de craniul de la Arago, o peşteră din Pirineii Orientali. Şi el este un amestec de vechi şi nou. Un nou fragment cranian, g^sit în Franţa, la Fontéche- vade, confirmă că evoluţia a continuat. Craniul de la Fontéchevade este la fel de modern ca şi cel de la Swanscombe. Această descoperire i-a permis lui H. V. Vallois să susţină că înainte de glaciaţia Würm s-a format un filum care a dus la omul actual. Oricum, Europa glaciaţiei Würm este ocupată de neandertalienii clasici. Dar în Orientul Apropiat, pe muntele Cârmei, aşa cum am mai spus, apar, la începutul glaciaţiei Würm, populaţii apropiate de omul modern ; unii aveau o arcadă supraorbitară puternică, alţii nu, faţa era asemănătoare cu a noastră (ei au fost găsiţi în peştera Djebel Quafzeh). Mii de ani mai tîrziu peşterile Skhul şi Tabun erau ocupate de oameni care semănau şi cu neandertalienii, şi cu oamenii moderni. Amestecul de trăsături a sugerat ideea că ei sînt rezultatul unui metisaj (despre care am vorbit mai înainte).

Se pare că un proces similar a avut loc şi în Africa. Dovezile de care dispunem sînt însă limitate. Printre cele mai interesante figurează craniile descoperite de Richard Leakey, în 1967, pe valea rîului Omo, în sudul Etiopiei. Ca şi cei din Orientul Apropiat, sînt şi moderni, şi arhaici. Şi sînt relativ vechi — cel puţin 37 000 de ani.

Descoperirea presapiensului sugerează că, în urmă cu cel puţin 200 000 de ani, poate în urmă cu 300 000 de ani, din triunchiul comun al hominidelor s-au conturat două linii evolutive independente. Una a dus la *Homo sapiens sapiens,* cealaltă la neandertalienii clasici. Primii s-au desprins din populaţii cunoscute prin fosilele de la Steinheim şi Swanscombe, ultimii, din grupe mai puţin evoluate, ca fosila de la Arago.

Sub raport strict genetic, nu este însă exclus ca cele două ramuri să fi aparţinut unei singure specii. Neandertalienii clasici ar reprezenta forma nordică şi vestică a lui *Homo sapiens*, în sens larg şi, dacă ar fi supravieţuit suficient de mult timp, ar fi cîştigat statutul de specie. Aşa încît a rămas doar o „specie incipientă" [99]. Aceasta este ipoteza cea mai plauzibilă. Dacă ieşim însă dincolo de Europa şi Orientul Apropiat, ne găsim din nou în plin necunoscut.

ULTIMUL INEL

în urmă cu 30 000 de ani sau cu ceva mai mult, lumea neandertaliană dispărea. Locul ei era luat de omul actual, *Homo sapiens sapiens.* El era morfologic mult deosebit de predecesorul lui şi avea o cultură materială inedită. Este însă o enigmă cum a putut să iasă de pe scena evoluţiei o

99 ***Mayr E., The Taxonomic Evaluation of Fossil Hominids, în Classification and Human Evolution, Ed. S. L. Washburn, New York, Wenner Green Found, 1963, p. 337.***

populaţie atît de numeroasă, şi atît de evoluată totuşi, şi cum a putut fi înlocuită, aproape brusc, cu o nouă populaţie. De unde venea, unde s-a format, pe ce drumuri a pătruns pînă în Europa occidentală ? Sînt numai cîteva dintre întrebările la care nu avem nici un răspuns satisfăcător. Sîntem siguri că *Homo sapiens sapiens* are o lungă istorie în spatele lui. De zeci de mii de ani, de sute de mii de ani ? (vezi presapiensul). Este de asemenea aproape sigur că cel puţin cîteva mii de ani, între £8 000 şi 32 000 de ani înaintea erei noastre, cele două populaţii au fost contemporane. Au ocupat însă zone geografice distincte şi au evitat — aşa se pare — orice amestec. Dacă n-ar fi fost aşa, atunci s-ar fi descoperit undeva resturi neandertaliene alături de urmele omului modern. Or, nu s-au găsit nicăieri.

Sîntem aproape obligaţi, deşi ipoteza este fragilă, să admitem — aşa cum au făcut întotdeauna antropologii cînd n-au avut o explicaţie — că omul modern s-a născut în altă parte. Unde ? Poate în Orientul Apropiat. Dar şi acolo, cu excepţia doar a unora dintre craniile descoperite, resturile fosile sînt fie clar neandertaliene, fie clar actuale. Nimeni nu exclude ideea că civilizaţiile paleoliticului superior s-au născut în Europa. Nu avem probe, este adevărat, dar ele ar putea fi cîndva găsite.

Seria nedumeririlor continuă. Primii oameni *sapiens sapiens* din Europa sînt contemporani cu strămoşii aborigenilor australieni şi cu primii cuceritori ai Americii (dacă nu cumva colonizarea Lumii Noi este mult mai veche). Provin toţi dintr-un stoc comun ? Puţin probabil. Dacă nu, sînt ei oare produsul evoluţiei locale ? Ipoteza pare verosimilă şi firească.

Homo sapiens sapiens s-a format, se pare, în mai multe centre, din strămoşi diferiţi, apropiaţi de presapiensul european (vom reveni mai tîrziu asupra acestei supoziţii).

FINAL

Singura noastră certitudine este că sîntem produsul firesc al evoluţiei. Drumurile umanizării sînt pline de necunoscute. Pe măsură ce numărul necunoscutelor se amplifică, se amplifică şi nedumeririle noastre. Este firesc să fie aşa. Evoluţia n-a fost un proces linear. Fiecare succes evolutiv a fost plătit cu numeroase eşecuri. Trecînd peste toate nedumeririle, este cert că am făcut paşi mari către descifrarea propriei noastre istorii.

NEANDERTALIENI IN PERIOADA ISTORICA A OMENIRII ?

Dispariţia neandertalienilor rămîne una dintre marile enigme ale evoluţiei ; am discutat mai înainte acest fapt. Dar... de ce n-am admite că mici grupuri de neandertalieni ar supravieţui încă în colţuri îndepărtate ? Unde însă ? Deşi avem impresia că am explorat întreaga suprafaţă a Terrei, rămîn încă zone albe. Nu s-a descoperit de curînd un mic trib de australieni care n-a avut niciodată nici un contact cu restul lumii ? întrebarea a circulat din cînd în cînd — în antropologie —, dar cum nimeni n-a descoperit niciodată un neandertalian

viu, nimeni n-a mai luat-o în serios. Iată însă că D. Bayanov şi J. Boutsev [100] revin asupra problemei cu unele argumente. Ei cred că urmele neandertalienilor trebuie căutate mai curînd în mitologie şi în cărţile antichităţii decît în primatologie. în „De Herum Natura", a lui Titus Lucretius Caro (99—55 î.e.n.), a fost găsită descrierea unei fiinţe asemănătoare omului preistoric, care însă nu ştia să vorbească, nu făcea unelte, nu învăţase să folosească focul. Pentru Bayanov şi Bourtsev nu încape nici o îndoială că Lucretius Caro a cunoscut asemenea relicte.

Pe un vas de lut, pictat fie în Cartagina, fie în Fenicia, cu şapte secole înaintea erei noastre, figurează un hominid cu craniu scund, cu rădăcina nasului profundă şi cu mers asemănător celui al neandertalienilor (fig. 35).

Lista „argumentelor" în această privinţă este destul de lungă, dar nici unul nu pare să aibă suficientă „greutate". Deseori este vorba de indivizi izolaţi, „sălbatici". Printre ei figurează şi copilul găsit, la sfîrşitul secolului al XVIII-lea, lîngă Braşov. în descrierea pe care a lăsat-o Wagner sînt incluse şi cîteva particularităţi — fruntea puternic fugindă, cu sprîncene puternice, proiectate mult în faţa ochilor, nasul mic şi turtit, mersul greoi... Nu ştia să vorbească. Deşi este vorba de un copil sălbatic, Bayanov şi Bourtsev nu ezitau să afirme că „este clar din cele spuse mai înainte că nu este nevoie să călătoreşti în regiuni îndepărtate geografic pentru a găsi hominide. Cu teoria corectă în minte, este necesar doar să vizitezi librăriile şi muzeele pentru a descoperi ample dovezi ale prezenţei lor în Europa timpurilor istorice. Este, de asemenea, clar că fiinţele pe care le-am citat nu sînt, în nitji un caz, sapiens anormali, ci fiinţe similare morfologic omului modern, în aceeaşi măsură în care sînt şi neandertalienii. Mai mult,

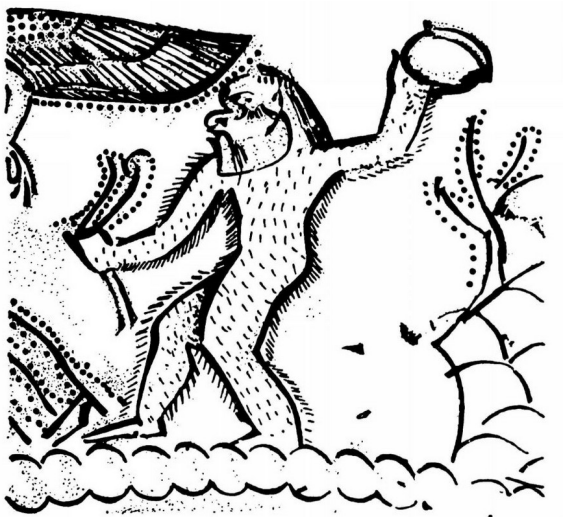


Fig. 35. Hominid în atac ; unul dintre cei patfu hominizi pictaţi pe un vas de origină cartagineză sau feniciană, datînd din sec. VII î.e.n. (după Bayanov- Bourtsev 1976)

trăsăturile „copilului sălbatic de la Braşov" corespund perfect caracteristicilor neandertalului.

100 **Bayanov, D., Bourtsev, I., în *Current Anthrop.,* 1976, 17, 2, 312,**

Cei doi autori cred de asemenea că o descoperire relativ recentă, în Caucaz, a unui craniu — *Podkumok* — de numai cîteva mii de ani, aparţine unui non-sapiens.

în concluzie, după ei „fosilele neandertaliene sînt cunoscute în Europa în timpurile preistorice şi istorice".

Dar informaţiile despre Yeti, omul zăpezilor ? Nu sînt ele o dovadă că avem de-a face pur şi simplu cu un nean- dertalian ?

Faptele aduse în discuţie sînt firave. Ele se adaugă altor observaţii similare, făcute în cursul anilor. S-a susţinut, de pildă, că în Australia s-a văzut, într-o colecţie de cranii moderne, unul arhaic, surprinzător de asemănător cu cel al neandertalienilor. Documentul s-a pierdut. Trebuie să recunoaştem că supravieţuirea neandertalienilor în grupe mici şi izolate pînă în plin paleolitic superior, nu pare un fenomen cu totul improbabil. Este greu de crezut însă că ei au reuşit să ajungă pînă în zilele noastre.

NATURA TRANSFORMĂRILOR

Sub raport strict genetic, evoluţia înseamnă aşadar mo- dificarea contextului genetic în care operează o genă, precum şi înlocuirea unui text genetic cu altul. La nivelul aparenţelor, al fenotipului, fiecare dintre evenimentele ereditare înseamnă o restructurare biochimică sau morfologică. Ceva este înlocuit definitiv cu altceva, noul se defineşte alături de vechi, caracterele noi îşi fac loc alături de trăsături vechi. Evoluţia a avut întotdeauna un caracter de mozaic şi acolo unde continuă, şi-a păstrat această particularitate.

Observaţia este veche şi, iniţial, a fost şocantă. Incer- cînd să reconstituim epoca şi concepţiile ei, vedem totuşi că refuzul de a accepta apariţia extrem de timpurie a unor caractere actuale nu putea fi îmbrăţişată cu multă uşurinţă. In cea de-a doua jumătate a secolului trecut se admitea, după E. Haekel, că în istoria umanizării se disting trei etape clare — a mersului biped, a vorbirii articulate şi a perfecţionării şi diferenţierii creierului. Schema a fost adoptată cu prudenţă şi de Darwin[101]. Cu toate acestea, descoperirea dovezii că mersul biped a precedat expansiunea creierului a fost contestată cu violenţă. Este vorba de femurul celebrului *Homo erectus,* dezvelit în Djawa, de Dubois. Mai tîrziu a devenit o certitudine că a fost aşa. O istorie oarecum similară a avut şi australopitecul lui Dart. După descoperirea celebrelor resturi fosile din Africa de Sud, Dart a afirmat că maimuţa sudului se înscrie pe linia *Homo.* El îşi baza aserţiunea pe dentiţie, pe forma craniului şi pe poziţia orificiului occipital, care sugera că australopitecii aveau mers biped. Toate erau mai mult sau mai puţin umane. Pentru cei mai mulţi antropologi afirmaţia părea îndoielnică. Era gretf de crezut că o maimuţă avea totuşi mers biped.

Numeroase fapte de mai tîrziu au confirmat că evoluţia a avut totuşi un caracter de mozaic. Iată cîteva dintre cele mai concludente dovezi.

101 ***Darwin Ch., The Descent of Man and Selection in Relation to Sex, Appleton, New York, 1872.***

Dintre fosilele cunoscute, cel puţin cîteva — *Australopithecus Africanus, Homo habilis* şi *Lucy* — au avut un schelet similar cu cel al omului modern. Bineînţeles, există în măsura în care resturile fosile sînt suficiente, şi diferenţe. Analiza structurilor anatomice a subliniat faptul că *Australîopitecul robust*, deşi era adaptat şi la mersul biped, avea, în acelaşi timp, capacitatea de a se urca cu uşurinţă în copaci. In general, scheletul australopitecilor era atît de evoluat, încît nu poate fi considerat o formă de tranziţie între maimuţe şi om, iar cel al hominidelor contemporane lui, descoperite pe marginea lacului Rudolph, nu pot fi deosebite de cele ale lumii actuale. La prima analiză ni s-ar părea greu să ne explicăm de ce toate ho- minidele de acum cîteva milioane de ani aveau un schelet atît de evoluat. Dificultatea este numai aparentă. Dezvoltarea craniului, cu tofte consecinţele ei, este condiţionată de mersul biped. Aproape necesar, evoluţia trebuie să înceapă cu scheletul.

Dar, cînd sna conturat mersul biped ? Nu ştim exact, dar presupunem că a început acum cel puţin 10=—12 milioane de ani şi realizarea lui a cerut minimum 5 milioane de ani. Atunci : micşorarea arealului pădurilor tropicale şi ecuatoriale, în care trăiau primatele, şi lărgirea celui de silvostepă a necesitat adaptarea la mersul şi alergatul biped, la degajarea mîinii pentru strîns şi apucat.

în timp ce scheletul cranian al hominidelor timpurii era uman, capacitatea cranianã era încă foarte mică. *Australîopitecul african* atingea abia o treime din cea a omului modern, iar la alte fosile africane nu depăşea o jumătate din media actuală. Nu trebuie uitat însă că variaţiile individuale contemporane ale maimuţelor şi ale omului sînt extrem de mari. La populaţiile umane, de pildă, capacitatea cranianã oscilează între 1 000 şi 2 000 cm^3, iar cea a gorilei între 340 şi 752 cm^3. Oricum, hominidele din Africa de est aveau uneori un creier relativ mare. Se pare că expansiunea creierului nu este mai veche de 2 milioane de ani. Atunci selecţia naturală a început să favorizeze indivizii cu creier din ce în ce mai mare şi tot atunci se defineşte o nouă strategie adaptativă, apar uneltele, se foloseşte pentru prima dată o bază de vînătoare şi se împarte hrană între membrii grupului, ca o condiţie esenţială a supravieţuirii. Dezvoltarea creierului nu a fost, şi nici nu putea să fie, un fenomen izolat. Ea este condiţionată genetic şi ca atare începe încă din cursul vieţii intrauterine. Aceasta înseamnă o remodelare a craniului şi a bazinului osos matern. Selecţia a acţionat deci la două nivele, favorizînd organismele care aveau o capacitate cranianã mai mare şi care simultan aveau o nouă formă a bazinului, prin care putea să treacă un făt cu craniu mai larg.

Caracterele craniene au evoluat inegal şi lent. Multe trăsături vechi s-au păstrat milioane de ani, ca o dovadă perenă a originii noastre animale.

EVOLUŢIE ŞI CULTURA MATERIALA

Cu mulţi ani în urmă, Ortega y Gasset afirma că omul nu are nici o natură, el are numai istorie. Gasset nega astfel rolul eredităţii în evoluţie.

Singurul factor important a fost deci cultura. Afirmaţia lui, îmbrăţişată de umanişti, n-a găsit niciodată ecou.

Nici poziţiile extreme ale cîtorva geneticieni n-au fost acceptate. C. D. Darlington [1] era convins că istoria a fost determinată de gene şi că societatea se schimbă o dată cu modificările care au loc în cromozomi. Aceste ipoteze nu mai circulă în genetica modernă. Locul lor a fost luat de teza că omul are, aşa cum spunea Th. Dobzhansky[2], „şi natură şi istorie". Iată de ce evoluţia umană trebuie analizată de pe o dublă poziţie, a geneticii şi a culturii materiale, în accepţiunea lor cea mai largă. Omul este un animal şi rădăcinile lui biologice sînt evidente. „Spre deosebire de toate celelalte animale, el a creat o cultură. Iar cultura a favorizat evoluţia, transformând realitatea. Altfel spus, omul trăieşte într-o nouă dimensiune a realităţii, care favorizează sau nu anumite tendinţe evolutive. Atîta vreme cît a fost o simplă maimuţă, era supus legilor generale ale evoluţiei. In momentul în care a^depăşit această

[1] Darlington, C. D., *The Facts of Life,* London, Allen-Unwin, 1953.

*** Dobzhansky, Th., op. cit., p. 18.**

etapă şi a început să-şi modifice mediul, să devină din ce în ce mai puţim dependent de circumstanţele ambiante, presiunea selecţiei naturale s-a schimbat. Selecţia naturală a menţinut şi ameliorat acele genotipuri care conferă posesorilor capacitatea de a cîştiga, folosi şi transmite cultura." [102] Se poate presupune, cu un coeficient destul de mare de probabilitate, că presiunea selecţiei a fost mult mai puternică în zorii umanizării, atunci cînd primele homi- nide au creat uneltele, cînd au descoperit valoarea cooperării, cînd s-a conturat limbajul articulat.

Un rol extrem de important 1-a avut *munca*, capacitatea de a folosi şi, mai tîrziu, de a crea unelte adecvate unui scop. In această privinţă „Fr. Engels este cel care a elaborat teoria transformării oamenilor-maimuţe în oameni, în procesul muncii, subliniind interacţiunile dinamice, generatoare de dezvoltare şi perfecţionare, între cre- ier-nmînă^societate-vorbire. Nu.se poate afirma că unul sau altul dintre aceşti factori a jucat rolul principal. Relaţiile cauzale în curstfl dezvoltării sînt de tip dialectic, mai is cibernetic, în care efectul devine la rîndul său cauză.

prec
In c

azul analizat, relaţiile sînt de tip feedback" pozitiv" (V. Săhleamu, I. C. Voiculescu) [103].

Apariţia uneltelor a fost una dintre consecinţele dezvoltării creierului. La rândul lor, uneltele au favorizat evoluţia creierului. Desigur, nu toate fiinţele care au creat unelte au evoluat spre omul actual. O parte dintre tentativele timpurii de umanizare, precum şi linia care a dus spre neandertalienii clasici, au dezvoltat o cultură litică variată şi totuşi au eşuat.

---

102 **Dobzhansky Th., *The Biological Basis of Human Freedom,* Columbia, New York, 1960, p. 117.**

103 **Săhleanu, V., Voiculescu, I. C., *Probleme de biologie umană,* Edit. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1976, p. 177.**

Foarte probabil, ca şi cimpanzeul, cele mai vechi ho- minide făureau şi foloseau unelte de lemn. N-ar fi exclus ca în acest stadiu să fi rămas şi australopitecii. S-a sugerat, de pildă, că australopitecii robuşti ar fi mers mai departe şi ar fi utilizat şi unelte de piatră, găsite ca atare sau rudimentar cioplite pentru necesităţile lor cotidiene : co- jitul plantelor sau ciopîrţirea micilor animale vînate ocazional (ei erau îndeosebi vegetarieni). B. Blumberg (1974), dar nu numai el, presupune că este improbabilă coexistenţa mai multor specii creatoare de unelte. După el, este mai firesc să se presupună că, dintre toate formele acelei perioade, singurii care au putut făuri o „industrie" litică au fost hominidele timpurii. în sprijinul acestei ipoteze vin şi faptele. Aproape pretutindeni unde s-au găsit australopiteei gracili şi s-au găsit şi unelte, ele sînt mult mai tîrzii, contemporane fie cu resturile lui *Homo,* fie cu cele ale australopitecilor robuşti.

Deci, munca a favorizat transformarea creatorilor de unelte. Cei mai abili şi, presupunem, cei mai inteligenţi s-au adaptat mai bine la mediu, au supravieţuit mai mult şi au transmis generaţiei următoare o dublă şansă, aceea de a avea un coeficient de inteligenţă superior şi experienţa lor de muncă. Era un avantaj selectiv important, cu consecinţe sociale majore. A constituit una dintre premisele străvechii „diviziuni a muncii", între bărbat şi femeie, şi a dat o nouă amploare vînătoarei.

FOCUL

Două milioane de ani s-au scurs între utilizarea primelor unelte de piatră şi descoperirea focului. Două milioane de ani separă primele mari descoperiri ale „omului" preistoric. Nu ştim, şi poate nu vom şti niciodată cînd şi unde a fost produs focul pentru prima oară. De asemenea, poate, nu vom şti niciodată cum a fost obţinut. Teoretic, nu există decît două posibilităţi : prin lovirea a două pietre sau prin fricţiunea a două bucăţi de lemn.

Este sigur că la început focul n-a fost produs, ci, „cules" şi păstrat ca unul dintre cele mai preţioase bunuri ale micului grup de vînători paleolitici. Este, de asemenea, sigur că australopitecii şi contemporanii lor nu ştiau să folosească focul. El a intrat în viaţa cotidiană a unor hominide mai evoluate, a lui *Homo erectus.* După ce foarte mult timp s-a admis că sinantropii au fost primii care au adus focul în peşteră, acum se crede din ce în ce mai des că cele mai vechi urme de foc aparţin, probabil, perioadei Mindel sau, sigur, perioadei imediat urn^ătoare, Riss. în lipsa unor datări exacte, se presupune însă că focul a apărut cam în acelaşi timp — ce contează o diferenţă de cîteva zeci de mii de ani pentru paleoliticul inferior ! — în Europa şi China. în paleoliticul superior — odată cu începutul glaciaţiei Würm — apar urme de foc în aproape toate peşterile. Uneori există o singură vatră, alteori mai multe aşezate în axa longitudinală a peşterii. Focul transformă alimentaţia, carnea crudă este înlocuită cu carnea friptă şi, tîrziu, în neolitic, cu carne fiartă ; focul permite ruperea oaselor lungi şi îndeosebi a coarnelor de cervidee, întăreşte lemnul

suliţelor şi facilitează îndreptarea colţilor de mamut, materie primă în construcţia de locuinţe. Şi tot focul a luminat picturile din peşterile paleoliticului superior.

Focul a participat direct la strucburalizarea grupei primitive. El a favorizat evoluţia limbajului şi schimbul de idei. In jurul vetrei a evoluat tehnologia pietrei şi a osului, a armelor şi a gravurii. Şi, aşa cum s-a spus de nenumărate ori, a contribuit la diviziunea muncii. Din grup s-au ales cei care adunau combustibilul şi întreţineau focul.

Tot focul a pus în faţa grupului întrebări noi care au dus pe drumuri neexplorate. El a favorizat astfel populaţiile care ştiau să-1 folosească. Privit din acest, unghi, a constituit un factor evolutiv.

Focul a constituit, aşa cum sublinia Catherine Perlés (1975) o adevărată revoluţie psihică. El a încetat să mai fie o spaimă „pentru a deveni un element stăpînit şi integrat în universul uman".

LIMBAJUL CA FACTOR EVOLUTIV

Dacă este adevărat că atît neandertalienii clasici, cît şi *Homo sapiens sapiens* derivă dintr-un trunchi comun, atunci separarea celor două linii trebuie să fi fost condiţionată de diverşi factori genetici şi mezologici. Din nou, dacă vrem să explicăm procesul, intrăm în domeniul incert al ipotezelor.

Care ?

Iată una dintre cele mai tulburătoare întrebări ale biologiei umane.

Limbajul pare să fie unul dintre ele.

După părerea tuturor antropologilor, prognatismul şi dantura puternică a neandertalienilor constituie o specializare în masticaţie. O asemenea specializare ar fi închis

drumul evoluţiei. Linia care a dus la omul modern, ar fi expresia unei presiuni selective diferite, care ar fi favorizat dezvoltarea comunicaţiilor vocale. Acest aspect a fost amplu discutat în antropologie (Dubrul [1]¡ 1958 ; Stes- vens [2], 1972 ; Lieberman, 1975). Reconstituirea canalului vocal al neandertalienilor a dus la concluzia, provizorie fireşte, ca ei nu puteau pronunţa anumite vocale *: i, u, a* şi cîteva consoane : *g, s, k.* Cei mai vechi *sapiens* studiaţi, craniul *Skhul V* din muntele Cârmei, vechi de 40 000— 50 000 de ani, pare să fi avut însă un repertoriu vocal cu totul asemănător omului actual. Aceasta înseamnă că formarea particularităţilor anatomice favorabile dezvoltării unui limbaj complex a început cu mult înainte. Lieberman presupunea că omul de la Broken-Hill, vechi de aproximativ 100 000 de ani, după ultimele estimări, şi inclus pe linia *sapiens sapiens,* avea im aparat vocal mai apropiat de omul actual decît de neandertalieni.

Este vorba de o diferenţă minoră. Aşa este, dar ea conferă celor capabili să producă vocale, un avantaj selectiv. Modificarea aparatului vocal a restructurat craniul, a favorizat, în primul rînd, scurtarea progresivă a bazei

craniului. La rîndul ei, aceasta a antrenat o deplasare spre interior a regiunii faciale şi o accentuare a înălţimii craniului.

„LEAGĂNUL UMANIZĂRII"

Aşadar, la sfîrşitul miocenului şi începutul pleistoce- nului inferior coexistau în Africa cel puţin 4 grupe de fosile cu caractere umane mai mult sau mai puţin pronunţate.

Cum s-a realizat mai departe evoluţia, prin speciaţie sau prin evoluţie filetică ? Prin ramificarea unei specii în două sau mai multe taxoane noi, încît la un moment dat al evoluţiei trăiau două specii sau prin înlocuirea în timp a unei specii cu altă specie, aşa încît oricînd în cursul evoluţiei a existat o singură specie ? /

[1] ***Dubrul, E. L., Evolution of the Speech Apparatus, Thomas, 1958.***

[2] **Stevens, K. N., în David E. E., Denes P. B., *Human Communication : A Unified View*, McGraw Hill, 1972.**

E. Mayr (1959) [104] şi mulţi alţi geneticieni au susţinut că în istoria hominidelor a existat numai o evoluţie file- tică. De acord cu această ipoteză, filumul uman consistă din trei specii succesive *Homo timpuriu, Homo erectus* şi *Homo sapiens.* Fiecare specie era constituită din rase (specie politipică). Ca atare, *Pithecantropus erectus* sau *Homo Heidelbergensis* devin rase, *Homo erectus erectus, Homo erectus Heideiber g ensis...* Diferenţele dintre craniile găsite în Djawa şi cele găsite în R. P. Chineză nu mai au nici o importanţă. Ele trebuie să existe,, aşa cum există şi în lumea noastră, dar sînt insuficiente pentru a justifica crearea unor specii sau genuri distincte. Spe- ciaţia a fost împiedicată şi de permanentele migraţii ale hominidelor. Ori de cîte ori populaţiile se încrucişează, speciaţia devine imposibilă. Acesta este un aspect asupra căruia toţi geneticienii sînt de acord.

Unde au avut loc tentativele de umanizare sau, ca să folosim o expresie dragă întregii antropologii clasice, unde a fost „leagănul'umanizării" ? Răspunsurile au variat de la o etapă a antropologiei la alta. După descoperirea primului pitecantrop s-a crezut că leagănul ~ umanizării a fost în insulele Indoneziei. Mai tîrziu a fost mutat în Asia de sud-est şi apoi în Africa sau Africa şi Arabia, unde a rămas pînă acum.

Cu toate acestea nimeni nu ştie şi nu va şti niciodată unde s^a realizat acest uluitor fenomen. în ipoteza în care *Eamapithecul* rămîne ascendentul omului şi dacă viitorul nu va corecta ce ştim acum despre distribuţia lui geografică, ne putem întreba dacă nu cumva au avut loc numeroase încercări de umanizare în toată Lumea Veche. Ipoteza nu este atît de absurdă, cum ar părea la prima vedere.

Cele mai multe descoperiri s-au făcut în Africa. în condiţii geologice neobişnuit de favorabile. Ele ar fi putut la fel de bine să se facă şi în Asia şi

104 **Mayr, E., *Taxonomic catégories in fossil hominids,* Goldspring Harbore Symp. on Quantitative Biol., 1950, nr. 15, p. 109.**

Europa, cu rezultate similare sau deosebite. Dar dacă punctul de plecare era comun şi dacă primul pas 1-a constituit reducerea numărului de cromozomi de la 48 la 46 — toate celelalte remanieri fiind incompatibile cu viaţa — şi dacă dintre modificările cromozomiale ulterioare numai o parte erau viabile, atunci numărul posibilităţilor evolutive se restrînge. Unele merg spre forme aberante, sub raport evolutiv, aşa cum sînt *Gigantopitecul,* găsit în R. P. Chineză, sau *Megantropul* din Djawa, maimuţe probabil uriaşe, cu vagi trăsături umane. Altele duc la hominide relativ asemănătoare. Ar fi greu de explicat altfel — dacă se va confirma că este aşa — existenţa australopitecilor în Asia de sud-est. Este greu de presupus că hominidele de acum cîteva milioane de ani aveau o mobilitate foarte mare şi că puteau depăşi obstacole geografice considerabile. Apoi, presiunea demografică era mică şi vânatul abundent. Modificările climatice, care au survenit, nu pot explica nici ele migraţia, de vreme ce evoluţia a continuat în Africa.

Ipoteză plauzibilă, ce ridică o întrebare cu profunde semnificaţii. Presupunând că umanizarea a avut loc mai mult sau mai puţin sincron, la scara evoluţiei, în diverse regiuni ale Africii şi poate ale Asiei, cum ne explicăm unitatea de specie a populaţiilor umane contemporane ? Ideea că populaţiile primitive au rămas complet izolate este imposibilă. între ele trebuie să fi avut loc schimburi de cromozomi şi gene purtătorii noilor combinaţii să fi avut un avantaj selectiv important. în acest mod genele cele mai favorabile s-au răspândit în toate populaţiile de hominide şi astfel au menţinut unitatea de specie. în acelaşi timp, au permis omului să se adapteze la cele mai variate condiţii de mediu.

ANTROPOLOGII PRIVESC RASELE

Paulette Marquer (1967) susţinea că ideea de rasă a apărut o dată cu marile civilizaţii antice. „Gîndirea sălbatică", ca să folosim chiar termenul ei, n-a avut niciodată timp şi poate nici oportunitatea de a se preocupa cu concepte care depăşeau limitele strimte ale existenţei. Oricum, egiptenii sînt primii sau par a fi primii care au lăsat o clasificaţie a diversităţii umane. Aceasta se întâmpla acum 3 500—3 600 de ani. Dacă picturile şi basoreliefurile prezente în camerele funerar* sînt într-adevăr expresia primei tentative de a înţelege variabilitatea umană, atunci raseologia este una dintre cele mai vechi ştiinţe (poate nu e bine spus ştiinţe, deoarece nu e o ştiinţă, ci o preocupare cu un fundament ştiinţific firav).

în orice caz, egiptenii au diferenţiat cele 4 tipuri distincte ale micului lor univers.

Pe măsură ce contactele între oameni s-au înmulţit, a crescut şi numărul informaţiilor raseologice. Nu vrem să facem un istoric, dar nici nu se poate să trecem peste cîteva momente cheie din istoria antropologiei.

Herodot a lăsat numeroase descrieri exacte ale oamenilor care trăiau pe malul nordic al Mării Negre sau în regiunile reci ale Nordului. Tot el a bănuit existenţa pigmeilor.

Marea aventură a antropologiei a început odată cu lungile călătorii în jurul lumii. Marco Polo, Vasco da Gama, Magellan şi Columb au anunţat existenţa unor populaţii deosebite. Descrierile lor, amestec entuziast de real şi fantezie, au rămas baza pe care s-a clădit antropologia fizică.

Observaţiile s^au acumulat. S-a simţit nevoia unei sistematizări. La sfîrşitul secolului al XVII-lea şi în prima jumătate a veacului următor, au, apărut câteva încercări de ordonare a variabilităţii umane. Astăzi, ele n-au nici o valoare. Cu G. Linné'— „Systema naturae" — întreaga înfăţişare a antropologiei se schimbă. El este cel care a susţinut că şi oamenii pot fi împărţiţi în categorii asemănătoare celor ale animalelor şi plantelor. Datorită Jui, specia *Homo sapiens* este împărţită în patru rase, fiecare dintre ele avînd particularităţi fizice şi psihologice.

Linné a clasificat din nevoia firească de a face ordine în natură. „Ordine", aşa cum 6 definim noi, pe criteriile noastre. Orice clasificare este utilă numai dacă ne situăm pe poziţiile creatorului ei. De acum încolo, două secole s-a privit lumea cu ochii antropologilor. Ei au împărţit specia noastră în rase majore şi rase secundare.

A venit momentul să definim conceptul de rasă. Originea lui este incertă. Poate provine de la italianul „razza", care înseamnă familie sau grupă de oameni, poate derivă din cuvîntul arab „râs" = origine sau linie. El a pătruns în antropologie prin Ch. Buffon, contemporanul lui Linné.

Tot Buffon a adus şi prima explicaţie a genezei raselor. „Există în natură un prototip general al fiecărei specii, pe care individul se modelează, dar care pare că, rea- lizîndu-se, se alterează sau se perfecţionează." [105] Modificările, indiferent de sens, sînt determinate de mediu. Anii au trecut şi conceptul de rasă a evoluat. A devenit mereu mai clar că definirea conceptului este extrem de dificilă. Chiar spre sfîrşitul secolului trecut, unul dintre creatorii antropologiei, Topinaird, scria în 1885 : „Este reconstituirea unui fapt real, dar direct insesizabil. Rasele există, asta nu se poate nega, inteligenta noastră le înţelege, spiritul le vede, prin cercetare le identificăm ; dacă am suprima, prin gîndire, amestecurile între populaţii, încrucişările dintre ele, în clipa aceea le-am vedea că apar simple, inevitabile, ca o consecinţă obligatorie a eredităţii colective cu toate caracteristicile lor anatomice şi fiziologice, dar de fapt nu le-am putea atinge nicăieri cu degetul"

Fără îndoială, rasele par o realitate. Cine poate contesta existenţa a cel puţin trei rase mari : albă, neagră şi galbenă ? Deseori antropologii afirmă că aceste rase pot fi subdivizate în rase secundare, uşor de identificat (asupra ultimei aserţiuni vom reveni ceva mai tîrziu).

105 ***Marquer P., Morphologie des races humaines, A. Colin, Paris, 1967, p. 16.***

Dacă premisa este corectă, atunci definirea nu ridică nici o problemă. Din noianul de definiţii am selecţionat-o pe cea a lui H. V. Vallois (1963). Rasele „sînt grupări naturale de oameni prezentînd un ansamblu de caractere fizice, ereditare comune, indiferent de limbă, obiceiuri sau naţionalitate" [106].

Deci, ceea ce defineşte o rasă este similitudinea caracterelor fizice. Ea demonstrează originea comună. Restul — dispersiune geografică, naţionalitate... — n-au nici o importanţă. In acest sens, o populaţie înaltă, cu păr blond şi ochii albaştri aparţine rasei nordice, indiferent dacă ocupă Peninsula Scandinavă, plaiurile Carpaţilor sau una din insulele Japoniei.

Hotarele dintre rase nu sînt bine conturate. De cele mai multe ori sînt fluide, ca rezultat — se susţine — al nenumăratelor migraţii care au schimbat harta antropologică. Foarte rar o rasă ocupă o zonă restrînsă. Boşimanii ies rareori în afara deşertului Kalahari, iar pigmeii africani sînt concentraţi în bazinul fluviului Congo.

Dar pe ce criterii se identifică o rasă ? Răspunsul este simplu. Pe ceea ce fiecare dintre noi consideră că este caracteristic. Cele mai pregnante trăsături sînt cele fizice, aşa rezultă dealtminteri şi din definiţia lui H. V. Vallois — înălţime, pigmentaţie, forma părului, a ochilor, a nasului, a buzelor... La fel de importanţi sînt indicii — sute de indicii — cranieni, faciali... (pînă la urmă rămîn doar cîţiva — cei pe care îi preferă fiecare autor). Cu ajutorul acestor elemente se pot identifica oricîte rase vrem. Dealtminteri, fiecare antropolog care se „respectă" are o schemă proprie. De aceea, chiar în lumea antropologilor nu există un consens asupra numărului de rase majore şi secundare. Unii cred că ar exista 3 rase principale, alţii 4 sau 6. Pentru Coon, întreaga specie *Homo* ar fi formată doar din cîteva rase mari Numărul raselor secundare este şi mai discutat. In clasificarea lui Vallois (1963) figurau 27 de rase, iar în cea a lui E. V. Eickstedt, revăzută de Kurth, erau incluse rase arhaice şi rase recente. în prima grupă intrau, printre altele, rasele bambutidă, vedidă, ainuidă, australidă etc. în total, ceva mai mult de 50 de rase.

Supusă unui bombardament de obiecţii, raseologia a făcut neîntrerupte concesii. Acum rasa tinde să devină o noţiune statistică. Rasa reflectă existenţa, într-un moment dat şi într-o anumită regiune, a unei anumite ioncentraţii de caractere alese arbitrar. Privită astfel, rasa devine un proces.

în linii mari, fiecare rasă majoră sau primară are un teritoriu propriu. Frecvent, în zonele de contact se întîl- nesc populaţii care par să fie rezultatul unui metisaj între rasele primare. De aici pleacă orice tentativă de a explica formarea raselor.

Există două ipoteze importante : cea monocentristă şi cea policentristă.

Prima a fost promovată de Roghinski, Nesturh, Levin. Ea nu are nici un suport faptic. A apărut ca o formă de apărare a teoriei egalităţii raselor şi a

106 **Vallois H. V., *Les races humaines,* Coll. Que sais-je ?, nr. 146, P.U.F., Paris, 1963.**

rămas ca atare, deşi este evident că policentrismul nu are nici o legătură cu polifiletismul (vezi Milcu, Maximilian, 1967 [107]).

In conformitate cu ipoteza monocentristă, istoria hominidelor a fost o succesiune logică de forme din ce în ce mai evoluate. Fiecare specie a ocupat scena istoriei o perioadă oarecare şi apoi a trebuit să dispară după ce a generat o specie, care să preia ştafeta. Oamenii *sapiens sapiens* s-au format relativ sincron, în urmă cu aproximativ 50 000 de ani. N-a existat şi nu putea să existe un sapiens sau un presapiens mai vechi. El ar veni în contradicţie cu trama teoretică.

Deci, în urmă cu 50 000 de ani, din „umanitatea primitivă" s-au separat două grupe rasiale, prima ocupa nord-estul Asiei, la nord şi est de Himalaya (aceasta a fost rasa mongoloidă). A doua ramură, cea de sud-vest, s-a divizat în două, în grupul europid sau europeo-asia- tic şi în grupul ecuatorial sau negrido-australid. Deci, eu- ropizii şi negrizii s-au izolat foarte recent (Nesturh nu încearcă să spună cînd).

Ipoteza a ignorat, chiar cînd a fost formulată, numeroase fapte paleontologice, care sugerau că formarea lui *Homo sapiens* sapiens a început mult mai înainte şi că a avut loc în diverse colţuri ale Lumii Vechi. Apoi, chiar existenţa unui singur centru este îndoielnică. Aşa cum rezultă din datele lui Nesturh, iniţial au fost două centre. Unificarea lor este arbitrară.

Oricum ipoteza monocentristă are o circulaţie restrînsă.

După toate probabilităţile, diferenţierea populaţiilor umane a avut un caracter cu totul particular, s-a realizat în zone diferite şi a început în momente diferite ale evoluţiei.

Teoria policentristă este destul de veche. Ea a fost sugerată de Weidenreich şi dezvoltată ulterior de Coon şi Hunt (1969).

Conform teoriei lor, întreaga Lume Veche a fost cucerită de acum cel puţin 500 000 de ani. După aceea evoluţia a continuat pe loc şi a dus, în condiţii de izolare şi în circumstanţe mezologice diferite, la actualele rase. Izolarea a facilitat diferenţierea raselor. Izolarea n-a fost niciodată totală. Ea a permis un schimb de gene între populaţii şi a împiedicat astfel formarea unei specii noi.

Existau mai multe bariere geografice importante :

- Marea Roşie şi Marea Mediteraafe ; ele separau Africa de Europa şi Asia ;
- lanţul de lacuri şi mlaştini din sudul Saharei ;
- şirul de munţi care se întinde între Altai şi Himalaya ;
- gradientele climatice din China de nord şi Asia de sud-est ;
- strâmtoarea Behring.

Rasa negridă s-ar fi format la sud de Sahara ; rasa mongolidă în Asia răsăriteană, iar cea europidă în Europa şi Orientul Apropiat.

107 **Milcu, Şt., Maximilian C., *Introducere în antropologie,* Edit. ştiinţifică, Bucureşti, 1967.**

Teoria lor a fost apărată şi contestată.

A. Thoma este unul dintre cei mai entuziaşti apărători ai ei. După părerea lui, ca şi cea a lui Coon, diferenţierea raselor a început în momente diferite ale evoluţiei hominidelor. Cea mai veche ramură este cea caré a dus la formarea rasei australide. Ea s-ar fi desprins din trunchiul comun în urmă cu aproximativ 600 000 de ani. Cea mai mare parte a evoluţiei australizilor s-ar fi desfăşurat în Asia de sud-est. In Djawa s-au descoperit cranii de pitecantropi şi neandertalieni. In urmă cu 30 000 de ani, din Indonezia au plecat primele valuri de australizi spre sud, spre Tasmania şi Australia. Din trunchiul comun s-a desprins, mult mai tîrziu, o* nouă linie, care s-a bifurcat acum 200 000 de ani. O ramură a evoluat rapid spre mongolizi. Formarea acestei rase ar fi avut loc îndeosebi în Siberia, în sprijinul presupunerii sale, Thoma aduce faptul că în Siberia contemporană supravieţuieşte o rasă, paleosibe- riană, care ar păstra caractere „primitive". Tot în Siberia ar fi evoluat şi rasa amerindiană. De aici au plecat cu cel puţin 35 000 de ani în urmă, chiar acum 70 000 de ani poate, primii locuitori ai Lumii Noi. Ultimele descoperiri sugerează că popularea Americii şi a Australiei ar fi avut loc acum 100 000 de ani.

A doua ramură a generat, în Europa şi Orientul Apropiat, marea rasă europidă. Craniile, vechi de cel puţin 40 000 de ani, descoperite în această parte a lumii, sînt cu totul asemănătoare omului contemporan.

Africa ar fi leagănul uneia dintre cele mai vechi rase actuale, khoisanidă. Ea ar fi produsul evoluţiei locale. Rasa negridă ar avea o origine foarte recentă. Ea ar deriva din stocurile sapiens sapiens formate în Orientul Apropiat şi migrate în Africa de Nord. Acolo, sau eventual ceva mai tîrziu, în Africa sud-sahariană, a cîştigat toate caracterele distinctive.

Teoria nu este improbabilă. Este clădită însă pe un suport faptic insuficient şi deseori fragil.

CUM PRIVESC GENETICIENII DIVERSITATEA UMANA

Marile realizări ale geneticii au impus o reconsiderare profundă a raseologiei (ca şi a antropologiei în general), a validităţii tramei teoretice şi a metodologiei. Punctul de plecare rămâne, evident acelaşi, diversitatea populaţiilor. Rămîne nemodificat şi scopul : înţelegerea factorilor care au generat şi menţinut variabilitatea populaţiilor. Conceptele şi metodele sînt cu totul altele.

De la început geneticienii au abordat cu teamă şi deseori cu ostilitate raseologia. Acum cîţiva ani, A. Jacquard [108] scria : „Ouvîntul rasă a fost încărcat, în tot cursul istoriei ei şi îndeosebi în ultimul timp, de sensuri atît de diverse, a fost punctul de plecare al unor teze atît de absurde, a justificat acte atît de odioase, încît este greu să-1 foloseşti fără să te expui celor mai reale neînţelegeri."

Şi totuşi geneticienii au abordat, uneori, raseologia.

108 **Jacqard A., *Structure génétique des populations,* Masson, Paris, 1970, p. 38.**

Au început astfel şi întrebările. Pe ce criterii s^au selecţionat caracterele considerate rasiale ? Cu alte cuvinte, de ce este mai semnificativă culoarea ochilor sau forma nasului decît o enzimă oarecare ? De fapt, genetica nu avea nevoie de nici un răspuns. Ştia că antropologii au selecţionat numai caracterele accesibile observaţiei directe (nici nu puteau să facă altceva în secolul trecut şi în primele decenii ale veacului nostru). Pentru studiul lor au creat o metodologie sufocantă, fără să se întrebe dacă are sau nu o bază ştiinţifică. Cîte caractere trebuie însă studiate ? In mod necesar, numai cîteva. Dacă numărul lor ar creşte, ar creşte implicit şi numărul raselor. Cu cîteva decenii în urmă s-a observat că, în ipoteza în care s-ar lua în consideraţie şi caracterele serologice (grupele sanguine, de pildă), s^ar crea cel puţin 100 000 de rase. In cele din urmă, dacă s-ar studia toate genele, fiecare individ ar fi reprezentantul unei rase.

Apoi geneticienii au vrut să afle cum s-au identificat rasele secundare. Din nou şi-au dat seama că totul a depins exclusiv de observator. El a studiat un eşantion, a făcut mediile caracterelor măsurate şi şr stabilit frecvenţa trăsăturilor necantificabile. A rezultat ùn tip ideal, platonician, care — paradoxal — nu este întâlnit niciodată în stare „pură" nici în populaţia investigată. Faptul în sine nu a avut pentru gîndirea clasică nici o importanţă. Tipul odată stabilit, a devenit un sistem de referinţă. Orice abatere denotă invariabil prezenţa amestecului cu alte rase. Antropologii uitau însă că, admiţînd acest punct de vedere, admiteau şi existenţa raselor pure. Bineînţeles, în- tr-un trecut îndepărtat. Prin amestecuri mai mult sau mai puţin frecvente, mai mult sau mai puţin intense, rasele şi-au pierdut „puritatea". Au păstrat însă elementele caracteristice. Rasele „pure" sînt un mit. Este vorba despre rasele umane. în condiţii experimentale, se obţin uşor linii pure de animale. Sînt populaţii care derivă dintr-un singur cuplu şi care s-au reprodus exclusiv în cadrul grupului. După cel puţin o sută de generaţii, populaţia este homozigotă pentru un număr de loci. Este evident că acest fenomen n-a avut loc niciodată în istoria omului !

Iniţial, geneticienii ati simţit nevoia să ofere un cadru ştiinţific raseologiei. Boyd (1959) a susţinut că rasa este o unitate de reproducere care se deosebeşte de celelalte unităţi de reproducere prin frecvenţa uneia sau mai ^multor gene. El a echivalat rasa cu populaţia, ceea ce este numai parţial corect. Presupunând că ar exista rase, numai cîteva răspund acestei condiţii, rasa khoisană — care include doar boşimanii şi hotentoţii — sau rasa negrilă, formată din pigmeii africani. Apoi Boyd nu a menţionat, şi nici nu putea s-o facă atunci, prin ce gene — cu sau fără valoare adaptativă — şi prin cîte se deosebesc două rase. De aceea definiţia s-a completat. O rasă este o populaţie care se distinge printr-o anumită constelaţie genică. Ideea pare corectă. Ea n-a fost însă niciodată concretizată. Poate şi din cauza insuficienţei materialului.

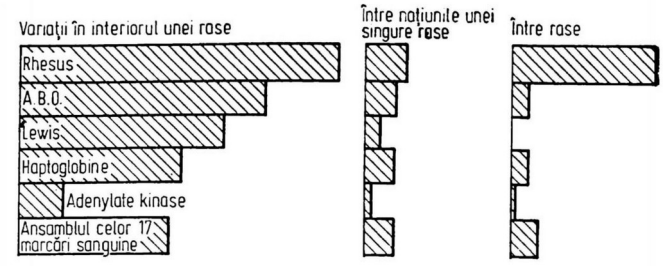
Mult mai fecundă a fost sugestia ca antropologii să renunţe la acumularea inutilă de observaţii şi să încerce să explice, de pe poziţiile geneticii, faptele strînse. Mai clar spus, trebuie căutată valoarea adaptativă a fiecărui caracter. S-a pornit de la premisa că nici un caracter nu se poate fixa în absenţa selecţiei naturale. Or, selecţia, în lumina neodarvinismului, nu include în rezervorul genetic al populaţiilor decît genele avantajoase.

Au trecut de atunci mai mult de două decenii şi rezultatele n-au fost cele aşteptate. S-au găsit doar cîteva asociaţii semnificative [109].

Aproape brusc, geneticienii au înţeles că diversitatea biochimică, şi deci genetică a populaţiilor este considerabil mai mare decît s-a crezut vreodată (vezi capitolul despre evoluţionism). Fenomenul pare să fie universal şi nici nu poate să fie altfel — nu s-a spus oare de nenumărate ori că ceea ce este valabil pentru drosofilă este valabil şi pentru om — cu diferenţa că ultimul este ceva mai mare ? Deci, uluitoare concluzie : toate speciile sînt polimorfice pentru practic toţi locii. Rămâne să ştim dacă nu cumva, în ciuda polimorfismului, rasele nu se disting piintr-o concentrare caracteristică de gene. Indiferent de cauză, ea ar reflecta istoria rasei şi pentru raseologi ar fi suficient. La urma urmei, antropologii au trecut rareori dincolo de fapte.

Şi, într-adevăr, există cîteva asociaţii între variabilitatea genetică a populaţiei şi localizarea ei geografică (ta- lasemia, hemoglobinopatiile anormale frecvente). Ele nu sînt însă o particularitate rasială. In marea majoritate a cazurilor, diversitatea între indivizii aceleiaşi grupe este mult mai mare decît variabilitatea intergrupală. Exemplul cel mai concludent îl oferă markerii sanguini. Iată ce scria A. Jacquard [110] : „Plecând de la datele acumulate asupra sistemelor sanguine, se poate estima că variabilitatea genetică totală a umanităţii este compusă în mai mult de 85% din diferenţe în interiorul grupurilor naţionale, în 7% din diferenţe între naţiunile aparţinând aceleiaşi rase şi în 7% din diferenţa între rase. Eforturile taxonomiştilor pentru a defini astfel rasa sînt disproporţionate faţă de interesul unei asemenea clasificări" (fig. 36).

Această concluzie reiese foarte clar şi din exemplul care urmează, împrumutat dintr-o lucrare ceva mai veche a lui A. Jacquard (1970). El a selecţionat 20 de populaţii răspîndite pe cele 5 continente.



36. Variabilitatea umană pentru 17 caractere (după Lewontin,

109 **Maximilian, C., în *Probleme actuale de biologie*, Edit. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1975, v. II, p. 150.**

110 **Jacquard, A., *Evolutionisme évolué*, în La Recherche, Paris, 1975.**

1975).

Pentru a face mai clare concluziile, Jacquard raportează datele pe o diagramă triunghiulară, în care fiecare populaţie este reprezentată printr-un punct situat „la o distanţă de latura *AB* egală cu frecvenţa *x* a genei O, la o distanţă de latura *OB,* egală cu frecvenţa p a genei $A_>$ la o distanţă de latura *OA,* egală cu frecvenţa *q* a genei *B".* Rezultatele sînt redate în figura 37.

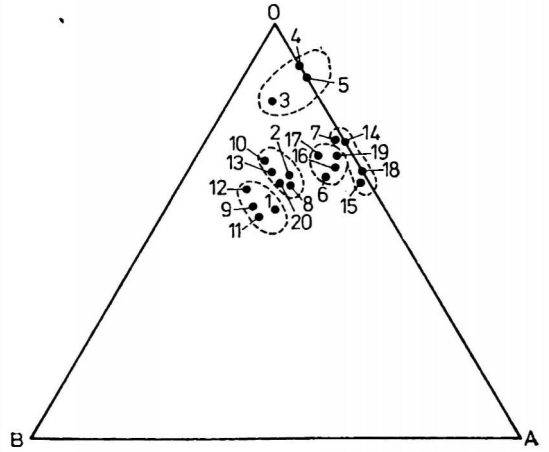


Fig. 37. Clasificarea celor 20 de populaţii după structura lor genetică ABO. după Jacquard, 1970).

Tabelul nr. 7. Structura genică a locului ABO

Nr. Populaţie	***Frecvenţe genice***			
	P *A*	*QB*	*0*	*
Africa				
1. Pigmei	**2** **3**	**22**	**5**	**5**
2. Etiopieni	**2** **3**	**15**	**2**	**6**
3. Ugandezi	**9**	**10**	**1**	**8**
America				
4. Indieni (Canada)	**1** **0**	—	**0**	**9**
5. Indieni Navaho	**1** **3**	—	**7**	**8**
6. Europizi-Minnesota	**2** **8**	**8**	**4**	**6**
7. Eschimoşi	**2** **6**	**1**	**3**	**7**
Asia				
8.	**2**	**16**		**6**

Iranieni	**3**			**1**	
9. Pakistanezi	**8**	**1**	**26**	**6**	**5**
10. Hinduşi (Madras)	**6**	**1**	**18**	**6**	**6**
11. Musulmani (Madras)	**0**	**2**	**27**	**3**	**5**
12. Creştini (Madras)	**5**	**1**	**26**	**9**	**5**
13. Japonezi	**0**	**2**	**18**	**2**	**6**
Australia					
14. Autohtoni Vest	**8**	**2**	—	**2**	**7**
15. Autohtoni Est	**6**	**3**	**2**	**2**	**6**
Europa					
16. Francezi	**9**	**2**	**5**	**6**	**6**
17. Spanioli	**6**	**2**	**6**	**8**	**6**
18. Basci	**5**	**3**	**7**	**5**	**6**
19. Englezi	**0**	**3**	*7*	**5**	**6**
20. Ruşi	**2**	**2**	**19**	**9**	**5**
Ansamblul globului :	**1,5**	**2**	**16,2**	**2,3**	**6 1**

Bineînţeles, clasificarea este arbitrară, dar toate cla- sificaţiile biologice sînt arbitrare într-un fel sau altul. Reiese evident însă că în aceeaşi „clasă" intră populaţii foarte diverse : ugandezi, amerindienii din Columba Britanică (Canada) şi indienii Navaho sau, şi mai clar, eschimoşi, australieni şi basci.

Acesta este punctul de vedere al tuturor geneticienilor. Pentru ei, conceptul de rasă şi-a pierdut sensul. Am putea spune, reamintindu-ne de celebra butadă a lui Galton — în impresiile generale să n-ai încredere —7 că raseologia a murit ! Trăiască genetica populaţiilor !

Dar... putem renunţa oare la studiul raselor, după ce cîteva secole existenţa lor părea să fie unul dintre adevărurile biologiei ? Şi dacă renunţăm, ce punem în loc ?.

Sigur, ne putem dispensa uşor de raseologie, mai ales din punctul de vedere al geneticienilor. Dealtminteri, n-a adus niciodată o explicaţie a diversităţii umane. In antropologia clasică rasa însăşi era o explicaţie. Or ea, dacă există, este o rezultantă.[1]

în locul ei punem populaţia, pe care o studiem cu concepţiile şi tehnologia geneticii populaţiilor. Schimbăm o paradigmă cu alta.

VIITORUL „RASELOR" UMANE

Istoria omului, în ultimele sute de mii de ani a fost istoria adaptării la cele mai variate circumstanţe mezolo- gice. El a reuşit să populeze cele mai neospitaliere colţuri ale pămîntului, regiunile îngheţate ale Nordului şi pădurile ecuatoriale. A reuşit, datorită în primul rînd dezvoltării facultăţilor intelectuale. Omul a adaptat mediul şi s-a adaptat mediului. în condiţii mezologice atît de diferite, prin jocul întîmplării şi necesităţii, populaţiile umane s-au diferenţiat. Acolo unde populaţiile au rămas izolate, diferenţierea a continuat. De multe ori grupele umane au migrat şi s-au amestecat cu alte populaţii. Consecinţa a fost apariţia unor populaţii intermediare din punct de vedere genetic şi implicit morfologic.

Acest fenomen va continua.

în acelaşi timp, triburile mici, care au trăit într-o izolare deplină, vor dispare. Au ieşit de pe scena evoluţiei tasmanienii, încă de acum cîteva secole, numeroase triburi de amerindieni şi de australieni. De curînd a murit ultimul Ona, ultimul reprezentant al unui trib de amerindieni din Ţara de Foc, un trib care a refuzat orice contact cu „civilizaţia europeană". Şi odată cu dispariţia lor, specia noastră a devenit mai săracă. în anii următori se pare că va intra în legendă un alt trib, tot din Ţara de Foc, tribul alkalaufilor.

Ce va aduce amestecul mereu mai intens dintre populaţii ?

O creştere a heterozigoţiei cu toate avantajele posibile : poate ameliorarea longevităţii, o înălţime puţin mai mare — acolo unde procesul nu s-a terminat încă — şi noi posibilităţi de adaptare la mediu.

PERSPECTIVELE EVOLUŢIEI UMANE

în cursul anilor s-a acumulat o literatură considerabilă consacrată perspectivelor omului. în general, a fost scrisă de pe poziţiile antropologiei clasice (a unei antropologii fără fundament ştiinţific modern) sau de pe poziţiile unei genetici naive, în care mutaţia singură sau mutaţia şi selecţia în sens darvinist erau capabile să transforme omul în concordanţă cu cerinţele civilizaţiei moderne. Bineînţeles, este vorba despre evoluţia omului în condiţii naturale. P. Lüth [1] vorbea despre *Homo sapientissimus.* Descrierea lui ne reaminteşte despre părerile cîtorva antropologi din prima jumătate a secolului. După părerea lui, omul viitorului va avea o cutie craniană simţitor mai mare

decît a noastră, o faţă „mică, ascuţită şi oarecum bătrînicioasă", dantura se va degrada, datorită pierderii unei gene, fruntea va fi mai verticală, ochii, consecutiv dispariţiei arcadelor supraorbitare, vor apărea mai mici. Descrierea continuă. Lüth este sigur că se va produce o pierdere progresivă a părului şi este ,^greu de crezut că ar mai împiedica-o cineva". Chelia este caracterul progresiv în evoluţie. Şi aici este vorba, pare-se, de pierderea unei gene. „Homo *sapientissimus*, suprarafinat, degenerat, sitprainteligent şi cu activitate efectivă redusă" îşi va mai pierde mirosul, cîteva coaste, cîteva degete...

Dacă ar fi să-1 credem pe Lüth, degenerarea speciei *Homo* pare inevitabilă, deşi el ne asigură că *Homo sapien- tissimus* va fi „perfect adaptat supracivilizaţiei sale" [111].

Lüth se înşală, ca şi toţi cei care cred că mileniile următoare vor aduce a restructurare profundă a organismului uman. Pentru a înţelege perspectivele evoluţiei umane trebuie să privim înapoi drumul omului. Fireşte, cu un punct de vedere genetic. De la bun început este cert că apariţia unei noi specii, mai bună sau mai puţin bună decît *Homo sapiens*, este imposibilă. Este suficient să ne reamintim mecanismul evoluţiei pentru a înţelege de ce.

Aceasta nu înseamnă că evoluţia s-a terminat. Nu, evoluţia este un proces, frecvenţa genelor se modifică de la o generaţie la alta. întrebarea este alta : vor apare oare mutaţii noi sau combinaţii genetice inedite care să se răspândească, cu sau fără intervenţia selecţiei naturale, în toate populaţiile umane ? Mai clar, ar fi oare posibil să se fixeze o mutaţie pentru pierderea unui deget sau două ? Sigur, nu. Mîna cu cinci degete este produsul unei îndelungate evoluţii în cursul căreia, foarte probabil,, selecţia a experimentat şi alte variante. Şi, dacă a ales o soluţie, atunci este cea mai favorabilă. Apoi mîna face parte dintr-un complex de structuri şi funcţii care nu poate fi alterat de o singură mutaţie. Din punct de vedere genetic, este cert că un lanţ metabolic, şi cu atît mai mult o structură care implică participarea unui număr oarecare de gene, odată fixat, nu va fi modificat.

Aşa cum s-a spus, au fost „îngheţate".

Aceleaşi argumente sînt valabile pentru fiecare dintre modificările sugerate de Lüth.

Sînt totuşi posibile anumite modificări. Este vorba în primul rînd de caracterele poligenice care implică un coeficient mezologic important. Cel mai bun exemplu este înălţimea. Se ştie de mult că ea a crescut oriunde a avut o ameliorare a condiţiilor social-economice, indiferent de valoarea iniţială a populaţiei, mică la japonezi sau medie la populaţiile din Europa sau America de Nord. înălţimea este însă o caracteristică de specie. Ca atare, indiferent de amploarea îmbunătăţirilor mezologice, nu se poate depăşi limita maximă stabilită genetic. Şi aşa se întîmplă. Acolo unde procesul a început de mult, înălţimea n-a mai crescut. Putem presupune deci că înălţimea va continua să

111 **Lüth P., *Ziua facerii şi omul viitorului*, Edit. politică, Bucureşti, 1969, p. 397—398.**

se amelioreze într-o mare parte a lumii, dar că în secolul următor se va opri. Exemplul cel mai concludent îl oferă populaţia din S.U.A. Acolo înălţimea a crescut continuu pînă acum cîteva decenii, cînd s-a oprit în medie la 176 cm la bărbaţi şi la 168 cm la femei, indiferent dacă este vorba despre albi sau despre negri.

Se va modifica şi vîrsta de apariţie a unor caractere fiziologice, a apariţiei pubertăţii şi a instalării menopauzei. La începutul secolului, pubertatea apărea la 14— 15 ani şi climacteriumul la aproape 40. Acum pubertatea apare cu 3—4 ani mai devreme, iar climacteriumul spre 50 de ani.

Se pare că acestea vor fi singurele modificări importante pe care le va aduce evoluţia.

Se pare, deci, că evoluţia umană ca specie s-a terminat. Omul va continua să trăiască — dacă va fi suficient de inteligent, mai bine spus de înţelept — atîta vreme cît Pământul va fi locuibil.

Dar va putea oare omul să părăsească planeta şi să se îndrepte spre alte colţuri la fel de ospitaliere ale Universului ? Tema a fost discutată de nenumărate ori şi frecvent răspunsul a fost pozitiv. Cel puţin pînă acum, în urma cercetărilor spaţiale făcute, s-a constatat că în sistemul nostru solar nu se poate trăi nicăieri. Ar trebui să plecăm spre meleagurile îndepărtate ale Universului. Unde ? Cea mai apropiată „oprire" impune o călătorie de cîteva zeci de ani. Cum vor suporta oamenii o expediţie atît de lungă, în condiţii de izolare, cum îşi vor asigura hrana şi apa, cum vom trece prin centurile de radiaţii ? Nu se ştie. Şi apoi, cum vom reuşi să ne adaptăm, dacă vom reuşi ? Foarte probabil, nu vom reuşi, ^Cel puţin cu actualul nostru potenţial genetic. Vom rămîne legaţi mai departe de Pămînt. Va depinde de noi cum îl vom exploata şi cum vom trăi.

CAPITOLUL 6
VIAŢA ARTIFICIALA

Puţine idei au generat atîtea speranţe şi atîtea temeri ca aceea de a crea viaţă în laborator. Alchimiştii de acum cîteva secole credeau că este suficient să se amestece, în cantităţi adecvate, o sprie de substanţe şi în eprubetă s-ar forma un mic omuleţ care ar creşte treptat pentru a deveni un om adevărat. Nimeni nu vorbea însă despre substanţele necesare. în secolul al XVI-lea, Paracelsius a sugerat o metodă eficace, după părerea lui — -Încălzirea „sămînţei" umane şi hrănirea ei cu sînge de aceeaşi origine. „Dacă veţi proceda aşa, spunea el, în 80 de zile se va forma un copil veritabil şi viu, dotat cu toate membrele unui copil născut de o femeie, dar mult mai mic. îl vom numi *homuncul"*

Visul alchimiştilor era destul de „modest". Ei voiau doar să vadă un copil eres cînd în laborator.

Geneticienii contemporani merg pe alte drumuri. Ei îşi propun să creeze organisme din rearanjarea aceloraşi materiale pe care le-a folosit şi natura sau

— de ce nu ? — să experimenteze alte materii prime. înainte de a imita natura, va trebui să înţeleagă drumul de la prima moleculă organică la celulă. Fără îndoială, o asemenea temă depăşeşte posibilităţile actuale ale ştiinţei. „Viaţa a încetat însă să mai fie un mister, spunea cîndva J. B. Vernal, şi devine practic o ghicitoare, o criptogramă care poate fi deodată un model de lucru pe care, mai devreme sau mai tîrziu, îl vom putea imita."

Dar ce ştim despre începuturile „vieţii" ? La început toată lumea antică a crezut în abiogeneză, teorie conform căreia „viaţa" îşi are originea în materia

amorfă. De-abia în secolele al XVIII-lea şi al XIX-lea părerile au început să se schimbe. In 1860, Pasteur a impus definitiv concluzia că generaţia spontanee este imposibilă. A fost ultima lovitură dată abiogenezei. Deceniile care au urmat au confirmat marele adevăr formulat de Pasteur. S-a descoperit apoi că unitatea de organizare a materiei vii este extrem de complexă. Devenea mereu mai puţin probabilă ipoteza că viaţa a provenit din materie nebiologică. In acelaşi timp, mulţi bologi erau convinşi că fenomenele chimice şi fizice pot explica organizarea unor molecule mai mici în macromolecule. Ca atare — ce concluzie firească ! — „viaţa" s-a născut de mai multe ori. Cînd şi cum ? Răspunsul era mult mai neclar decît am fi tentaţi să credem la prima vedere. Pînă foarte curînd era un consens că elementele constitutive ale primelor organisme nu se puteau forma decît pe Pă- mînt. Presupunerea ni se pare, acum, exclusivistă. De ce n-am admite, şi avem la îndemână suficiente argumente, că materia primă putea fi adusă din Cosmos sau şi din Cosmos ? Mai demult, la începutul secolului acesta, ipoteza a aparţinut lui S. Arrhenius (1903). In forma ei iniţială, sugera că „viaţa" a fost adusă din spaţiul cosmic de către meteoriţi.

Să vedem informaţiile actuale. Dorothy Oehler şi J. W. Schopf, de la Universitatea din California, au analizat fosilele chimice şi fosilele structurale şi au ajuns la concluzia că în urmă cu 2,8 miliarde de ani Pămîntul era domeniul algelor. Deci primele celule sînt doar cu 500 de milioane de ani mai vechi. Argumentul concludent, după părerea lor, dar discutabil după a celor mai mulţi biologi, este totuşi deosebit de valoros. Iată-1 ! Ei au studiat raportul dintre Carbonul 12 faţă de Carbonul 13, în rocile precambriene din Africa de Sud. Dacă în mostrele analizate creşte conţinutul în C *12,* atunci fenomenul este expresia unei activităţi biologice. în cercetarea lor, a apărut un fapt aparte. într-o lungă succesiune de probe, raportul *C12—C13* era permanent crescut. A avut loc apoi o oprire bruscă. Dedesubtul stratului nu mai apărea nici o dovadă de „viaţă". Vechimea primului strat mort — 3,3 miliarde de ani.

Concluzia a fost primită, aşa cum spuneam, cu rezerve. Un comentator al revistei „Science" sublinia faptul că datele sînt prea puţine şi implicaţiile lor potenţiale bat atît de departe, încît ar fi mai prudent să nu se tragă nici o concluzie.

Remarcam mai înainte că elementele constitutive ale primei celule puteau fi aduse din Univers. Dovadă — una dintre cele mai spectaculoase — a fost dată de meteoriţi, într-unui dintre ei, meteoritul Allende, căzut în Mexic, s-a găsit formaldehidă. în altul, celebrul Murchinson, prăbuşit în Australia, s-au identificat aminoacizi de origine extraterestră. Era prima probă că, cel puţin, o parte dintre elementele necesare „vieţii" puteau fi produse în spaţiu.

Apoi, A. Vinogradov şi G. Vdovychin, în 1972 au anunţat prezenţa — într-un meteorit căzut în Ucraina, în 1889 — a unui polinucleotid asemănător ADN-ului. El are o dublă structură dar, spre deosebire de *ADN*, spirala este simetrică.

Un argument la fel de puternic îl constituie prezenţa moleculelor organice în Univers. Din 1937 pînă acum s-au descoperit 34 de molecule organice — apă, amoniac, formaldehidă, hidrogen, acetaldehidă. Oricum, ar fi greu să spunem acum dacă primele organisme s-au format pe baza unor constituenţi exclusiv tereştri sau dacă;molecu- lele organice au altă origine. Teoretic vorbind, pansper- mia pare mai puţin probabilă. K. Sagan afirma că sporii prezenţi pe suprafaţa meteoriţilor n-au rezistat uriaşei cantităţi de radiaţii pe care trebuia s-o întîlnească în spaţiu, în lunga lor călătorie interplanetară. Sporii ar supravieţui numai dacă ar fi îngropaţi în adîncurile unui meteorit. O asemenea eventualitate este aproape neglijabilă. Dar nu cu totul exclusă. Era suficient însă să se întîmple o singură dată.

Mai există încă o ipoteză, fantastică la prima vedere, dar la fel de probabilă ca primele două, menţionate mai înainte. Ea aparţine lui F. Crick şi L. Orgel, doi dintre pionierii biologiei moleculare. Cu cîţiva ani în urmă, ei descriau un scenariu care ar urma să se desfăşoare peste cîteva decenii : „Anul 2000. Locul : o platformă de lansare undeva, în emisfera nordică. O mulţime entuziastă a venit să salute o mică rachetă nucleară, gata să plece într-o călătorie care va dura un milion de ani. încărcătura, 1 000 kg de microorganisme, care vor popula o mică şi nelocuită planetă, ospitalieră, bineînţeles, din galaxia noastră. Scopul proiectului este să stabilească viaţa pe altă planetă, în aşa fel încit în 4 x IO^9 ani să evolueze o comunitate asemănătoare celei de pe pămînt" (Mitton şi R. Lewin, 1973). Dacă noi vom reuşi să realizăm un asemenea experiment, de ce să nu-1 fi făcut, cu cîteva miliarde de ani în urmă, alte civilizaţii mult mai dezvoltate decît cea a noastră, care îşi puneau aceleaşi întrebări asupra genezei „vieţii" ? Şi poate „viaţa" a început pe mai multe planete ale galaxiei noastre, ca rezultat al curiozităţii unor îndepărtaţi experimentatori. Este fenomenul pe care F. Crick şi L. Orgel l-au numit sugestiv „panspermie dirijată".

Oricît ar părea de improbabilă şi fantastică ipoteza, ea este sprijinită de cîteva fapte biologice. Primul îl constituie de mult obiectul unei interminabile dispute. De ce este codul genetic universal ? De ce, cu alte cuvinte, nu s-au dezvoltat mai multe sisteme de transfer a informaţiei genetice ? Nici unul dintre răspunsurile actuale nu este cu totul satisfăcător, nici presupunerea că

odată format codul a fost „îngheţat", nici ideea că actualul cod este cea mai bună variantă. Este sigur însă că el nu se mai poate modifica prin mutaţie. Nu cumva, atunci, universalitatea lui ar fi doar rezultatul „însămînţării" Pămîntului cu organisme primitive, forme care aveau acelaşi cod ca şi fiinţele de astăzi ?

Al doilea argument pare şi mai întemeiat. Multe enzime au drept cofactor molibdenul, un metal rar pe Pămînt — 0,02%. Ar fi fost mult mai firesc ca şi constituţia chimică a planetei să se reflecte în structura biologică a organismelor care o populează, ca în locul molibdenului să fi apărut fie crom, fie nichel, metale înrudite şi mult mai abundente. Nedumeririle ar dispare dacă am reuşi să demonstrăm că structura organismelor terestre se corelează mai bine cu cea a altor planete — cu cea a planetelor bogate în molibden — decît cu cea a Pămîntului.

Presupunând că a fost aşa, mai rămîne încă o problemă. Cît de veche este galaxia noastră ? Este oare suficient de bătrînă pentru a fi adăpostit două civilizaţii consecutiv dezvoltate ? Da : vîrsta galaxiei este de 13 X 10^9. In următoarele două miliarde de ani s-au format stelele cu planetele care le înconjoară. Apoi, de la apariţia primei celule pe Pămînt pînă acum au trecut doar 4 miliarde de ani. A rămas suficient de mult timp ca în altă parte să se fi dezvoltat o civilizaţie mult mai evoluată decît a noastră (fig. 38).

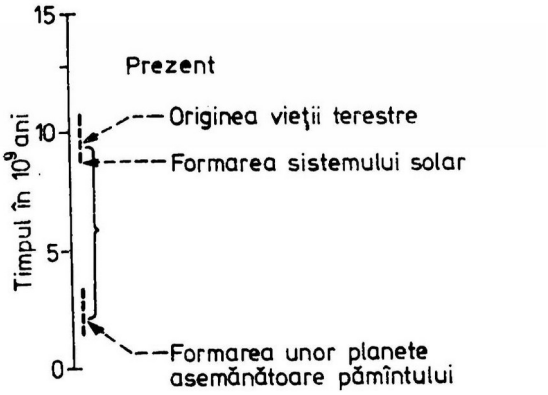


Fig. 38. Orarul galaxiei noastre, (după Mitton- » Lewin, 1973).

Expedierea ,,vieţii" de pe o planetă pe alta nu este aşa de dificilă cum ar părea. S-a calculat ca „viaţa"/ poate fi conservată, dacă este menţinută la temperaturi apropiate de 0°C, absolut, cel puţin un milion de ani, adică timpul necesar călătoriei (viteza optimă ar fi de aproximativ 100 000 km/oră).

CUM SE CONSTRUIEŞTE O CELULA

In 1924, savantul sovietic A. I. Oparin a publicat o carte rămasă o piatră de hotar în istoria ştiinţei : „Originea vieţii". Era importantă nu numai pentru că încerca să reconstituie zorii „vieţii", ci şi pentru că arunca în circulaţia ştiinţifică ideea cercetării experimentale a naşterii primei celule. Oparin presupunea că apariţia vieţii reclamă prezenţa unor compuşi organici, compuşi pe care îi asigura cu prisosinţă atmosfera primitivă a Pămîntului — norii cu vapori de apă, metan, amoniac şi hidrogen.

Şi, în 1953, S. L. Miller a raportat o performanţă remarcabilă. El a folosit elementele primare descrise de Oparin, iar ca sursă de energie descărcările electrice. Rezultatul — formarea a patru aminoacizi — alanina, acidul aspartic, glicina şi acidul glutamic. Aşa cum se întîmplă mereu în ştiinţă, a urmat o avalanşă de experimente, cu alte materii prime — acid cianhidric, hidrogen sulfurat, monooxid şi bioxid de carbon — şi, alături de descărcările electrice, radiaţiile ultraviolete, lumina vizibilă şi căldura. Din această serie de cercetări, în istoria ştiinţei a rămas îndeosebi cea a lui Harada şi Fox. Ei au utilizat metanul, amoniacul, hidrogenul, energia căldurii şi, cu totul nou, drept catalizator, siliciul. In tub s-au format 18 aminoacizi, printre care tirozina şi fenilalanina.

Prima fază fusese realizată. Rămâneau Insă multe întrebări fără răspuns. Ce se întîmplă, de pildă, cu aceşti aminoacizi ? Cum se ajunge de la literă la cuvînt, de la aminoacid la lanţul proteic ? Soluţia era totuşi extrem de simplă. Este suficient să se încălzească un amestec de aminoacizi, puţin deasupra temperaturii de fierbere a apei, şi se formează macromolecule asemănătoare proteinelor — protenoide — numite astfel deoarece sînt constituite din aminoacizi şi deoarece au dimensiuni similare moleculei de proteină. Există şi deosebiri între ele. Astfel, pro- tenoidele se formează fără enzime dar au ele înseşi activitate catalizatoare. Activitatea fiecărui produs este condiţionată de tipul substanţei protenoide.

Urmează faza următoare. Macromoleculele se pot asambla spontan în unităţi microsferice asemănătoare cu celulele vii. Şi unele şi altele — macromoleculele artificiale şi celulele naturale — au activitate osmotică, reţin molecula de polizahariде...

Aşa cum se vede, nu sînt greu de obţinut macromolecule artificiale. Dar pînă la celulă mai este un drum plin de dificultăţi. Cum se va reproduce, cum va da naştere o ma- cromoleculă unui descendent identic ? Numai dacă natura va găsi un mijloc de a asigura reproducţia va fi posibilă evoluţia. Nu se poate vorbi despre un asemenea mecanism, atîta vreme cît nu s-a descoperit codul genetic. Macromo- lecula artificială se divide, totuşi, prin înmugurire. Cînd microsfera se maturizează — are deja o vîrstă de-o săptă- mînă —, începe să se contureze un mic mugure care — desprins şi lăsat într-o soluţie protenoidă — Creşte, generînd o nouă formaţie. Este prima tentativă de reproducere pe care a cunoscut-o natura.

Totul rămîne inutil, dacă microsfera nu găseşte un mijloc de a păstra experienţa înmagazinată şi de a o transmite generaţiei următoare. Ştim însă foarte puţin despre modul cum s-au format primele molecule de acizi nucleici. Au fost produse experimental însă subunităţile moleculelor de *ADN* şi *ARN.*

Şi totuşi, aceste formaţiuni nu puteau constitui o bază solidă pentru naşterea primei celule adevărate, a unui microorganism capabil să se adapteze tuturor vicisitudinilor mediului. Din ce în ce mai mulţi biologi sînt de părere că

întreaga lume vie este produsul unei molecule simple, cu uluitoarea proprietate de a se divide permanent şi că tot restul celulei este pus în slujba acestui scop. Afirmaţia nu este surprinzătoare. La început nu putea fi decît o moleculă de acid nucleic. Ar fi fost mult mai simplu să fi fost o moleculă de proteină, dar ea n-ar fi avut marele avantaj al acizilor nucleici, pentru că nu se poate replica. La rîndul lor acizii nucleici au o deficienţă majoră — nu acţionează ca unelte-catalizatori. Deci acizii nucleici îndeplinesc două funcţii : una informaţională şi una instrucţională. De-abia mai tîrziu s-au specializat.

Teoria este interesantă. Este însă şi plauzibilă ? Pentru a urmări evoluţia acizilor nucleici, A. Spiegelman şi co- regii lui, D. R. Mills şi R. R. Kramer, de la Universitatea Columbia, au studiat acidul ribonucleic. Acest acid este

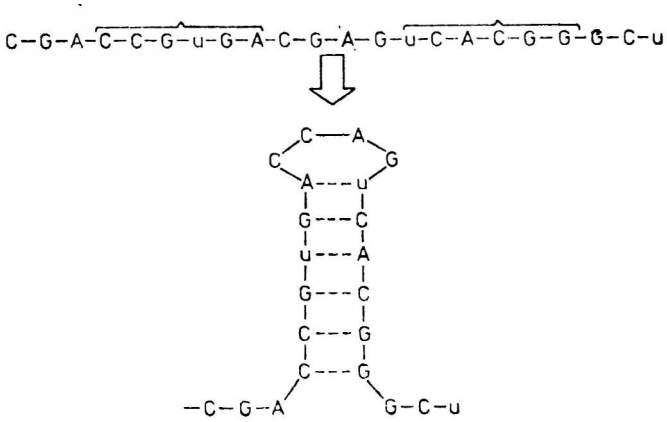


Fig. 39. împerecherea bazelor acidului ribonucleic (după Chedd, **1973).**

singurul constituent genetic al unor grupuri de virusuri. Orice tip de *ARN* are tendinţa de a-şi împerechea spontan bazele, aşa cum se vede din figura 39. In acest fel molecula ia o formă specifică. Aşadar, molecula de *ARN,* alături de capacitatea ei de a transmite informaţii, formează şi structuri tridimensionale. Tocmai în acest fel se explică şi multiplicitatea calităţilor ei (are şi sarcini funcţionale). Punctul de plecare a fost găsit. Continuarea cercetărilor depindea însă de descoperirea unei enzime specifice, capabilă să copieze *ARN*-ul în eprubetă. Enzimă — o repli- ază — a fost găsită în 1965. Abia atunci experienţele au devenit într-adevăr posibile. Spiegelman a pus în eprubetă *ARN*-*v*irai şi replicaza. Aşa cum se aştepta, replicarea a început rapid. După cîtva timp, a transferat o parte din *ARN* în altă eprubetă, iar cîteva secunde mai tîrziu o mică parte din *ARN*-ul sintetizat în ultimul tub a fost transferat într-un tub nou. Ideea era extrem de interesantă. Nu tot ARN-ul s-a replicat. în eprubetă, ca şi în natură, replicarea are un caracter preferenţial — supravieţuiesc moleculele care se pot replica rapid.

Prima constatare a fost şocantă — ARN-ul îşi păstrează numai porţiunile necesare replicării. La restul, la genele care codifică alte caractere, renunţă. După 74 de transferări, molecula de *ARN* a pierdut 88% din lungimea iniţială. Era singura soluţie pentru a supravieţui.

Spiegelman şi-a continuat „jocul". A introdus în eprubetă variaţi agenţi mutageni. în faţa *ARN*-ului a apărut o dificultate copleşitoare. Nu avea prea multe soluţii — trăieşte sau moare. Vor trăi bineînţeles doar cîteva mutante, cu condiţia să apară. Şi au apărut. Concludentă probă că molecula de *ARN* a reuşit, în furtunoasa perioadă de conturare a primei celule, să răspundă provocărilor mediului.

Nu era însă suficient să supravieţuiască. Trebuia să crească, să cîştige noi baze. Aşa cum spunea Spiegelman, pentru a descifra evoluţia precelulară trebuie înţeles „ce presiuni au putut forţa molecula de acid nucleic să devină mai lungă şi mai complexă, un preludiu necesar pentru invenţia celulei sau a componenţilor celulari". Răspunsul nu este prea clar. Presupunem că evoluţia precelulară a devenit posibilă doar atunci cînd s-a format primul sistem molecular. Dar acest sistem era compus din molecule de *ARN* şi un indispensabil catalizator anorganic. Fără acest catalizator specific, asociat întîmplător, molecula de *ARN* ar fi rămas mică şi celula n-ar fi apărut niciodată. In absenţa plusului necesar, Spiegelman a făcut din nou apel la replicază. Şi, în circumstanţe particulare, molecula începe să se alungească.

Se conturează astfel o concluzie plauzibilă. Datorită structurii lor interne, acizii nucleici — *ARN*-ul şi ADN-ul — aveau capacitatea de a se replica în mediul primitiv. O parte dintre ei aveau funcţii catalitice.

Aşa a început emoţionanta aventură a vieţii. Următoarea mişcare implică organizarea aparatului de traducere a informaţiei genetice, a piesei hotărîtoare a logicii celulare. După părerea multor geneticieni, el s-a conturat sub o formă elementară încă din faza prebiotică. Evoluţia ar fi adus o perfecţionare permanentă a amănuntului dar nu şi a schemei organizaţionale.

Iată ce spunea L. E. Orgel : „Eu m-aş conduce după principiul continuităţii, care cere ca fiecare stadiu al evoluţiei să se dezvolte continuu, pe baza stadiului anterior. Este foarte greu de imaginat cum o organizaţie biologică total diferită ar fi putut să ducă printr-o tranziţie "permanentă spre sistemul acid nucleic-proteină, care ne/este atît de familiar. Prin urmare, cel puţin atîta vreme cît nu se va sugera un model rezonabil al unui nou sistem cu posibilităţi de evoluţie spre sistemul actual, nu pare justificat să presupunem că anumite aspecte ale sistemului genetic contemporan s-au definit foarte timpuriu în dezvoltarea vieţii."

Cum ? Codul genetic actual al tuturor organismelor este constituit din triplete. Această structură este neîndoielnic rezultatul a nenumărate încercări. Probabil, iniţial, codul nu era un triplet. Fiecare bază era citită una cîte una. Mai tîrziu, codul a fost format din două baze.

Modelul prezentat nu este acceptat de toţi geneticienii. L-am discutat deoarece sugerează că „viaţa" artificială poate fi construită şi pe alte principii decît cele pe care le-a adoptat natura.

CHANG ŞI CELULELE ARTIFICIALE

Thomas Ming Swi Chang este profesor de fiziologie al Universităţii din Montreal. De aproape 20 de ani încearcă să creeze celule artificiale. De la început ar trebui spus că nu este vorba de formaţiuni produse în întregime în laborator, o asemenea realizare depăşeşte cu mult posibilităţile noastre, ci de un hibrid, de o mică unitate constituită dintr-o membrană artificială şi din enzime naturale.

Chang a pornit de la o serie de fapte banale. Ştia că hematiile introduse în apă se umflă treptat şi în cele din urmă eliberează hemoglobina. în acest context mai este nevoie să se spună că hematia este formată dintr-o membrană selectivă, enzime şi hemoglobină ? în soluţie se va găsi deci hemoglobina şi resturile hematiilor, inclusiv sistemele enzimatice. Dacă în acest moment se adaugă o soluţie organică dată, se formează două straturi suprapuse, două faze, una apoasă şi una organică. Prin agitare se obţine o emulsie. De acum încolo nu mai rămîne decît o singură dificultate : să se îmbrace picăturile cu o membrană cu aceleaşi proprietăţi ca cele ale membranei naturale, să păstreze constituenţii celulari şi în acelaşi timp să aibă o permeabilitate selectivă, să permită schimbul cu exteriorul. Dificultatea este însă enormă. După căutări de ani Chang a găsit ceea ce căuta — un polimer — Nylon 610 — care îndeplineşte toate condiţiile.

Fireşte, nu este o celulă în accepţiunea strictă a cuvîn- tului, este un model simplificat.

PRIMELE APUCAŢII

Chang ştia de la început că celulele lui artificiale vor fi larg folosite în medicină. Puse în contact cu o soluţie biologică, ele vor deveni adevăraţi purificatori. Din mediu vor trece prin membrană anumite molecule. Apoi, în interiorul celulei vor fi transformate de sistemele enzimatice specifice şi eliberate din nou în exterior. Enzimele rămîn să-şi continue misiunea. Acelaşi rezultat, transformarea unei substanţe nocive — se obţine şi prin adăugarea directă a enzimei în soluţie. Este însă mult mai greu să se elimine apoi enzimele.

Chang a mai găsit o soluţie — să introducă în celulă un absorbant specific — o substanţă care să fixeze nemodificat un produs nociv. El va fi eliberat mai tîrziu, în circumstanţe bine definite.

Celulele lui Chang „ştiu" să separe, prin dializă, substanţele din mediu şi apoi să transforme sau să fixeze moleculele pătrunse în interior. Datorită acestor remarcabile calităţi tind să ia locul rinichiului artificial — şi unele şi celelalte funcţionează pe acelaşi principiu. Rinichiul artificial funcţionează de mult şi a salvat viaţa unui număr impresionant de bolnavi. Cu toate acestea, este foarte scump şi foarte voluminos. Rinichiul artificial al lui Chang este mult mai mic şi mult mai eficient. Aşa cum arăta Chang, în condiţii experimentale, a redus la jumătate cantitatea de uree din sînge în numai 45 de minute.

Rinichiul lui Chang este numai începutul. în curînd, în medicină vor apare numeroase sisteme bazate pe acelaşi principiu, deosebite între ele prin complexele enzimatice şi prin absorbanţii specifici, capabile să elimine din organism orice substanţă toxică.

Chang lucrează la un ficat artificial şi crede că el va intra în practică într-un viitor nu prea depărtat.

In acelaşi timp, geneticienii vor încerca să obţină celule identice, funcţional cel puţin, cu cele ale organismului : celule sanguine fără antigeni, injectabile oricui, filamente musculare cu mare putere de contracţie sau — de ce nu ? — celule ale sistemului nervos central, ga.ta să înlocuiască celulele epuizate.

Medicina a intrat într-o fază nouă. Peste cîteva decenii vom avea la dispoziţie celule create în laborator, capabile să îndeplinească aceleaşi funoţii ca şi celulele normale. Atunci vcm corecta cu uşurinţă o parte dintre tulburările grave ale vieţii noastre. Dar nu cumva pornind de aici vom reuşi să producem şi organe noi, de rezervă pentru bătrî- neţe sau pentru viitorii cosmonauţi ?

ŞI APOI...

Crearea primei celule artificiale şi cîndva, poate spre sfîrşitul secolului viitor, a primului organism superior, vor avea profunde implicaţii filosofice şi practice.

Prima celulă va dărîma ultima baricadă a misticismului. Prima celulă artificială va demonstra, dacă va mai fi nevoie, că ,,viaţa" a fost un fenomen întîmplător, reproducti- bil la nesfîrşit, în condiţii experimentale bine definite. Odată cu realizarea ei, biologii vor avea la îndemînă „cea mai obscură" etapă din evoluţie, momentul cînd dintr-o formaţiune neutră s-au diversificat capetele de linie ale tuturor speciilor. Din acea îndepărtată clipă de cumpănă n-a rămas nimic şi, fireşte, nu va fi reconstituită corect niciodată. O vom înţelege cînd vom fi martorii primelor tentative evolutive artificiale, cînd, în condiţii experimentale, vom obliga organismele primitive să meargă pe drumurile pe care a mers şi evoluţia, pe care le-a încercat şi le-a părăsit ca fiind nefavorabile sau pe care nu le-a urmat niciodată. Vom comprima milioanele de ani de tentative, de eşecuri şi de succese în cîteva decenii şi vom privi fascinaţi naşterea unor specii pe care natura însăşi le-a uitat. Atunci vom elucida şi multdiscutata relaţie ereditate-me- diu. Cît de mari trebuie să fie restructurările mezologice care impun evoluţia unei specii ? Sau cît de mari trebuie să fie modificările de mediu care antrenează extincţia unor specii ? S-ar putea însă ca unele din aceste întrebări să fie soluţionate încă din acest secol.

Consecinţele practice vor fi imense.

GLOSAR

Aberaţie cromozomială — orice modificare a numărului sau a formei cromozomilor.

Aberaţiile numerice apar în cursul formării celulelor ger- minale ; aberaţiile structurale pot fi transmise de unul dintre părinţi sau apar şi ele în timpul formării spermatozoizilor şi ovulelor.

Acondroplazie — maladie ereditară, condiţionată de o mutaţie dominantă auto- zomală, caracterizată prin înălţime mică, craniu mare, scurtarea accentuată a braţelor şi a coapselor.

Acrocentric — cromozom al cărui centromer este situat aproape de una dintre extremităţi, aşa cum sînt cromozomii din grupele D şi G.

ADN (acid deoxiribonucleic) — moleculă de acid nucleic care poartă mesajul genetic prezentă în cromozomii organismelor evoluate şi în genomul bacteriilor.

Alelă — formă alternativă a unei gene.

Gena situam pe un locus dat poate suferi mai multe mutaţii; totalitatea lor constituie o serie polialelică.

Alofen — pui născut din contopirea ce lulelor a doi embrioni diferiţi.

ARN (acid ribonucleic) — acid nucleic format pe matriţa de ADN şi care participă la sinteza proteinelor. Există mai multe tipuri de ARN, fiecare avînd o funcţie specifică în mecanismul de sinteză al proteinelor.

Autozom — cromozom care nu este implicat în procesul de sexualizare ; genele situate pe aceşti cromozomi se numesc autozomale ;

— modificările numerice sau structurale ale aceloraşi cromozomi se numesc aberaţii autozomale.

Cariotip ' — complementul cromozomial al unui individ sau al unei specii.

Centromer — porţiune specializată ;prin in termediul căruia cromozomul se ataşează de fusul celular în timpul diviziunii celulare.

Citogenetică — ramură a geneticii care stu diază cromozomii, comportamentul lor în timpul diviziunii celulare şi corelaţiile lor cu fe- notipul.

Clon — populaţie de dimensiuni varia bile, derivată dintr-un singur organism (la bacterii) sau dintr-o singură celulă, prin diferite procese asexuale. Toate organismele astfel derivate sînt identice genetic.

Cod genetic — tripletele de ADN şi ARN care poartă informaţia genetică necesară sintezei proteinelor.

Codon — triplet de nucleotide care spe cifică un amino acid.

Congenital— caracter normal sau patologic

prezent la naştere ; termenul ca atare nu implică o origină specifică, un caracter congenital poate fi condiţionat genetic sau poate fi determinat de mediu.

Cromatină sexuală — formaţiune triunghiulară sau

planconvexă lipită de faţa internă a nucleului, prezentă la indivizii XX deci la femeia normală şi la bărbaţii cu un cromozom X suplimentar (XXY). Este absentă la indivizii cu un singur cromozom X ca bărbaţii normali.

Cromozom— structură specifică, alcătuită

dintr-o moleculă de ADN înconjurată de proteine, prezentă în nucleul organismelor superioare eucariote. Cromozomii sînt purtătorii informaţiei genetice.

Diploid — nucleu, în care fiecare tip de

cromozom este reprezentat de două ori, cu excepţia cromozomilor de sex. Celulele somatice normale sînt diploide.

Dominant ~ Ş[enă][t] [car]? [s]f [ex]?[ri]"l[ă] fenotipic

in stare heterozigota.

jp . . — organism ale cărui celule au

nucleul separat de citoplasmă printr-o membrană bine definită şi al cărui material genetic este purtat dtf cromozomi.

Fenotip — totalitatea caracterelor mani

festate de organism ; fenotipul este expresia interacţiunii dintre ereditate şi mediu.

Fitness — capacitatea unui organism de a

supravieţui şi de a participa la constituirea fondului genetic al generaţiei viitoare.

Genă — unitate ereditară situată pe un

locus specific care asigură sinteza unui lanţ polipeptidic ; G. structurală- porţiune din molecula de ADN care specifică formarea unui lanţ polipeptidic ; G. regulatoare-genă care controlează rata de sinteză a proteinelor specificate de genele structurale.

Genom — totalitatea genelor prezente în

tr-un 'singur gamet ; un organism diploid are, conform acestei definiţii două genoame — unul matern şi unul patern. în alt sens este sinonim cu geno- tipul.

Genotip$_s$ — constituţia genetică a unui or

ganism ; totalitatea variantelor genetice de pe un locus dat.

Gonadă — [or]£[an care] produce gameţi-

spermatozoizi şi ovule ; la unele animale produce şi hormoni care controlează diferenţierea sexuală.

Gonozom — cromozom de sex X şi Y.

Haploid — celulă care are doar jumătate

din numărul de cromozomi specific speciei, aşa cum sînt gârneţii ; gârneţii umani au 23 de cromozomi.

Helix — spirală.

Heterozigot ~ individ care are două gene de

osebite pe un locus dat — una de origină maternă şi una de origină paternă.

Heterozis — superioritatea manifestată de

heterozigoţi faţă de homozigoţi, tradusă printr-o creştere a fertilităţii, a dimensiunilor. H. apare la descendenţii rezultaţi din încrucişarea între două organisme (linii) deosebite genetic şi este condiţionată fie de o singură pereche de alele, fie de un număr variabil de gene.

Homozigot— individ care are două gene

identice pe un locus dat.

In vitro — despre procesele biologice care

sînt studiate experimental în afara organismului, de obicei în vase de sticlă.

In vivo — despre procesele biologice stu

diate în organismul viu.

Izolat — populaţie ai cărei membri se

căsătoresc între ei, datorită unor bariere : geografice, etnice, religioase...

Letal — care antrenează moartea purtă

torilor, aşa cum sînt unele mutaţii genice şi multe aberaţii cromozomiale.

Lizozom — organită prezentă în toate ce

lulele eucariote care conţine enzime capabile să digere aproape toate substanţele naturale. în celulele specializate au roluri diverse : în celulele renale filtrează plasma.

Locus — poziţia pe care o ocupă o genă

dată într-unf cromozom.

Meioză — tip de diviziune celulară care

are drept rezultat formarea unor celule specializate caracterizate printr-un număr haplo- id de cromozomi : prin fecundare se restabileşte numărul diploid specific. Procesul are loc în timpul formării gârneţilor — la animale.

Mendeleean — care se transmite în conformi

tate cu legile stabilite de Mendel. Conform acestor legi fiecare dintre cele două alele prezente într-un organism diploid segregă independent — fiecare va fi inclusă în alt gamet — aceasta este legea segregării ; membrii perechilor de alele se asortează independent în gârneţi în timpul formării lor : este legea asortării independente.

Mezologic — care aparţine mediului încon

jurător.

Mitoză — diviziune a celulelor ' somatice

care are drept rezultat formarea a două celule fiice diploide.

Microcefal — craniu anormal de mic.

Mutagen — care induce mutaţii.

Mutaţie — modificare structurală perma

nentă şi transmisibilă a unei gene ; prin extesiune termenul se foloşeşte şi pentru modificările numerice sau structurale ale cromozomilor precum şi pentru schimbarea întregului număr de cromozomi din nucleu ; în alt sens prin mutaţie se înţelege gena rezultată din mutaţie. Mutaţiile se transmit dominant sau recesiv. M. apar spontan sau sînt induse de factori de mediu.

Nanism — înălţime foarte mică.

Nucleotid — compus format dintr-o mole

culă de zahar cu cinci atomi de carbon, una de acid fosforic şi o bază care conţine azot.

Operon — g^{ru}P ^{de} g^{ene} structurale strîns

legate ale cărei funcţii sînt reglate de o altă genă ; de o genă de control.

Poligenic — caracter condiţionat de mai

multe gene cu efecte aditive în condiţii particulare de mediu. Multe caractere normale : înălţimea şi o serie de malformaţii congenitale, luxaţia congenitală de şold sînt condiţionate poligenic.

Poliploid — organism sau celulă cu mai

mult de două seturi cromozomiale — o celulă umană cu 92 de cromozomi, de pildă.

Rasă — populaţie ai cărei membri pre

zintă o asociaţie caracteristică de caractere. Genetica modernă contestă realitatea biologică a raselor.

Recesiv — caracter prezent numai la in

divizii homozigoţi pentru gena respectivă ; o genă este recesivă dacă îşi manifestă efectele doar în formă homozigotă.

Translocaţie — transfer de material genetic de

pe un cromozom pe altul.

Un moment de cumpănă! Genetica, ştiinţa care a promis atît de mult şi care părea să rărnînă o promisiune, este adevărat o promisiune generoasă, a devenit o realitate generatoare simultan de speranţe şi temeri. Genetica vrea să controleze acest fascinant univers — universul ereditar. Perspectivele sînt uluitoare: controlul bolilor ereditare..., controlul embrionului..., controlul creierului... şi, în viitorul iipropiat, celule artificiale..., ştergerea amintirilor dureroase..., informaţi? comprimate în tablete, iar la începutul secolului următor specii cu totul **rijjti** pe care evoluţia nu le-a cunb|cut niciodată. Genetica modernjl înseamnă printre altele inginerie gene-

«Ci.

«Aventura geneticii» este aventura înţelegerii eredităţii cu toate consecinţele pe care Io implică una dintre cele mai fabuloase performanţe ale spiritului uman.

[1] Popper, K., ***Răspunderea morală a omului de ştiinţă,*** în „Forum", 1975, 11, 78.

[1] J. Bréhant, ***Thanatos,*** R. Laffont, Paris, 1976, p. 81.

[1] Dejerine J., *L'hérédité dans les maladies du système ner*

[1] Maximilian C., Ionescu B., ***Cîte ceva despre noi ereditate,*** Bucureşti, Edit. Medicală, 1972.

[1] Watson J. A., ***Biologia moleculară a genei,*** Edit. ştiinţifică, Bucureşti, 1974, pag. 35.

[1] Morgan, Th. H., ***The scientific basis of évolution*** Norton, New York, 1932.

[1] Biserte, G., în Fontaine, G., ***Actualité métabolique, en pédiatrie,*** Doin, Paris, 1968.

[1] Iftimovici, R., ***Ore fierbinţi în biologia contemporană***, Edit. Albatros, Bucureşti, 1976.

[1] De Vries, H., ***Sur la loi de disjonction des hybrides,*** Compte rendu, Acad. Sei., Paris, 1900, 26 martie, 130, 846.

[1] Rostand, J., op. cit., p. 123.

[1] Mittwoch, U., ***Sex Chromosomes,*** în AcaSemic Press, New York, London, 1967, p. 1.

[1] Milcu, Şt. M., Maximilian, C., Ionescu, B., ***Citogenetica umană,*** Edit. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1978.

[1] Cuparencu, B., în ***Biologia moleculară şi medicina internă,*** Edit. Medicală, Bucureşti, 1971, p. 327.

[1] Grass, B., în ***Genetics and the Future of Man,*** North-Holland Publ. Co., Amsterdam, 1966, p. 25.

[1] Maximilian C., op. *cit.*

[1] Curtis H.J., Genetic Factors in Aging, în Advances in Gene- tics, 1973, New York, voi. 6, p. 305.

[1] Rostand, J., *L'Homme*, NRF, Idées, Paris, 1940, p. 161.

[1] Tatum E. L., în *Genetics and the Future of* Man, North-Hol- land Publ. Co., Amsterdam, 1966, p. 51.

[1] Coombs, L.C., Preference for sex of children among U.S$_t$ couples, Perspectives, 1977, 9, 6, p. 259.

[1] Maximilian C., Fundamentele biologice şi sociale ale inteligenţei, în Forum, Filosofia şi ştiinţa, 1971, nr. I, p. 103.

[1] Galton, F., *Hereditary Genius,* MacMillan, London, 1869.

[1] Lewontin, R. C., *The Genetic Basis of Evolutionary Change,* Columbia Univ. Press, 1975, p. 346.

[1] Taylor G. R., op. cit., p. 147.

[1] Dobzhansky, Th., *Mankind Evolving,* Yale Univ. Press, New Haven-London, 1962, p. 46.

[1] **Maximilian C., *Polimorfismele :* în *Probleme de biologie modernă,* sub red. E. Pora, Edit. didact. şi pedag., Bucureşti 1975.**

[1] ***Lalouel J. D., Concentrations locales d'affections héréditaires rares, L'Expension, Paris, 1970.***

[1] **Stugren D., *Evoluţionismul în secolul al XX-lea,* Edit. politică, Bucureşti, 1965.**

[1] **Deseori în literatura noastră antropologică, ca şi în celelalte ţări dealtminteri, se susţine că Neanderthal ar fi valea unui rîu care se varsă în Düssel. De fapt este vorba despre Joachim Neander,**

un tînăr din Bremen, care făcea lungi călătorii pe valea rîului Diissel. Aici a compus numeroase imnuri care se cîntă şi azi. In amintirea lui, oamenii din Düssefdorf au nuiffit acea porţiune a văii Düsselului, Neanderthal.

[1] **Marquer P., *Morphologie des races humaines,* A. Colin, Paris, 1967, p. 25.**

[1] **Coon C. S., *The Origin of Races,* Jonathan Cape, London, 1963.**